



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:



HR P20000538A A2

HR P20000538A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.: C 07 H 19/16
A 61 K 31/70

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 11.08.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2000.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP99/00915

Datum podnošenja međunarodne prijave 12.02.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/41267

Datum međunarodne objave 19.08.1999.

(31) Broj prve prijave: 9803169.3; 9813533.8; (32) Datum podnošenja prve prijave: 14.02.1998.; 23.06.1998.; (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB GB

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

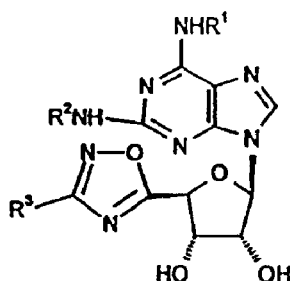
Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
David Edmund Bays, 9 Windmill Field, Ware, Hertfordshire, SG12 9PE, GB
Chuen Chan, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB
Caroline Mary Cook, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB
Richard Peter Charles Cousins, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB
Brian Cox, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB
Hazel Joan Dyke, Chiroscience Ltd., Cambridge Science Park, Milton Rd, Cambridge, CB4 4WE, GB
Frank Ellis, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB
Joanna Victoria Geden, OSI Pharmaceuticals (Aston Molecules), 10 Holt Court South, Aston Science Park, Birmingham, B7 4EJ, GB
Stephen Swanson, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: DERIVATI 2-(PURIN-9-IL)-TETRAHIDROFURAN-3,4-DIOLA

(57) Sažetak: Kako je dano u skladu s izumom, novi spoj formule (I) gdje su R¹, R² i R³ opisani u specifikaciji, postupak za njegovo pripravljanje, formuli njihovog sadržaja i njihova uporaba u terapiji za liječenje upalnih procesa.



(I)

HR P20000538A A2

OPIS IZUMA

Izum kazuje o novim kemijskim spojevima, procesu njihove proizvodnje, sadržanoj farmakološkoj formuli i njihovoj uporabi u terapijske svrhe.

5

Upala je primarni odgovor tkiva na mikrobnu infekciju i karakterizirana je adhezijom leukocita na endotel, točkastim krvarenjem i obrambenom aktivacijom unutar tkiva. Aktivacija leukocita je odgovor na gomilanje toksičnih kisikovih spojeva (kao što je superoksidov anion), i oslobađanje proizvoda granule (kao što su peroksidaze i proteaze). Cirkulirajući leukociti obuhvaćaju neutrofilne, eozinofilne i bazofilne leukocite te monocite i limfocite. Različiti oblici upale rezultiraju i različitim oblikom infiltriranih leukocita tako da je dio oblika reguliran profilom adhezije na molekulu a citokini i kemotaktički faktor su odraz stanja unutar tkiva.

10

Primarna uloga leukocita je da brane domaćina od napada mikroorganizama kao što su bakterije i paraziti. Kada je tkivo jedanputa oštećeno infekcijom, različiti uzroci uzrokuju lokalni ulazak leukocita iz cirkulacije u napadnuto tkivo. Ulazak leukocita je kontroliran stupnjem oštećenja tkiva i fagocitozom stranih mrtvih stanica na koju se nadovezuje reparacija tkiva i smanjenje upalnog infiltrata. Poznato je da je kod kroničnih upala odaziv leukocita nedovoljan a posljedica toga je neadekvatna reakcija na upalni proces koji uzrokuje propadanje tkiva.

15

Ovdje je dokaz o studijama provedenim *in vitro* i *in vivo* koja predlaže da kemijski spojevi dodani na adenoziński A2a receptor djeluju antiinflamatorno. To područje je istraživao i objavio Cronstein (1994). Vršeći istraživanja na izoliranim neutrofilima na A2 receptorima-posrednicima uspio je dobiti inhibiciju stvaranja superoksida, degranulaciju, agregaciju i adherenciju (Cronstain i sur., 1983 i 1985; Burkey i Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz i sur., 1988.). Kad određeni agens za A2a receptor preko A2b receptora (npr. CGS21680) bude upotrebljen način inhibicije pokazuje konzistenciju sa akcijom na A2a receptornom podtipu (Dianzani i sur., 1994). Adenoziński agonisti također reguliraju ostale klase leukocita (Elliot i Leonard, 1989; Peachel i sur., 1989). Studije na brojnim životinjama pokazale su na antiinflamatorni učinak metotreksata koji posreduje kod adenozina i aktivacije A2 receptora (Asako i sur., 1993; Cronstain i sur., 1993 i 1994.). Adenozin sam kao i komponente koje podižu koncentraciju adenozina u cirkulaciji također posjeduju protuupalni efekt *in vivo* (Green i sur., 1991; Rosengren i sur., 1995). Dodavanjem adenozina u cirkulaciju kod ljudi (kao rezultat adenozienske deaminazne deficijencije) rezultira imunosupresijom (Hiscom, 1993).

20

25

30

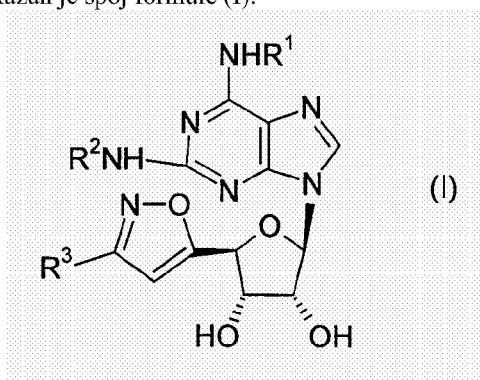
Pronašli smo zamjensku grupu spojeva sa širokim anti-inflamatorni učinkom koji inhibirane leukocite ponovno aktivira da se suprotstave adenozińskom 2a receptoru. Spoj nam stoga daje potencijalnu terapijsku dobrobit u omogućavanju zaštite od oštećenog tkiva sa leukocitima gdje su leukociti umiješani u dio upale. Spojevi ovog izuma mogu također predstavljati sigurniju alternativu od kortikosteroida u liječenju upalnih stanja koji mogu ograničiti negativne učinke djelovanja kortikosteroida.

35

Detaljnije, spojevi ovog izuma pokazuju poboljšani učinak na poznatom A2a selektivnom agonistu koji uzrokuje smanjenu aktivnost na ljudskom A3 receptoru. Oni također posjeduju antagonističku aktivnost na ljudskom A3 receptoru. Ovaj profil je razmatran kao korist što se A3 receptori također nalaze na leukocitima (npr. eozinofilima) i na ostalim upalnim stanicama (npr. mastocitima) i aktivacijom tih receptora dobivamo pro-inflamatorni učinak (Kohno i sur., Van Schaick i sur 1996). Također je uzeto u obzir da se na bronho-konstriktorski učinak adenozina kod astme može posredovati preko adenozińskog A3 receptora (Kohno i sur. 1996).

40

Stoga, kako slijedi prema izumu prikazan je spoj formule (I):

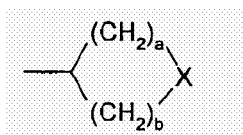


45

Gdje su R¹ i R² nezavisni predstavnici skupina selektiranih od:

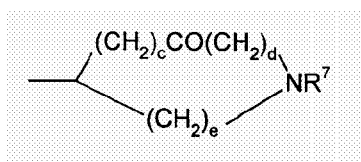
- (i) C₃₋₈ cikloalkil-;
- (ii) vodik

- (iii) aril₂CHCH₂-;
 (iv) C₃₋₈cikloalkilC₁₋₆ alkil-;
 (v) C₁₋₈ alkil-;
 (vi) arilC₁₋₆ alkil-;
 5 (vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆alkil-;
 (viii) C₁₋₆ alkil-CH(CH₂OH)-;
 (ix) arilC₁₋₅ alkil-CH(CH₂OH)-;
 (x) arilC₁₋₅alkil-C(CH₂OH)₂-;
 10 (xi) C₃₋₈cikloalkil nezavisno zamijenjen sa jednim ili više (npr. 1,2 ili 3) – (CH₂)_pR⁶ skupinom;
 (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆ alkil-;
 (xiii) kao formula skupine (niže)



ili kao grupa u kojoj je jedan metilen ugljikov atom susjedni do X, ili oba ako takvi postoje, su supstituirani sa metilom;

- 15 (xiv) –C₁₋₆alkil-OH;
 (xv) –C₁₋₈haloalkil;
 (xvi) kao formula skupine (niže)



- (xvii) aril; i
 20 (xviii) –(CH₂)SO₂NH_g(C₁₋₄alkil-) ili –(CH₂)SO₂NH_g(arilC₁₋₄alkil-)_{2-g};

R³ predstavlja metil, etil, –CH=CH₂, n-propil, –CH₂CH=CH₂, –CH=CHCH₃, izopropenil, ciklopropil, ciklopropenil, –CH(OH)CH₃, –(CH₂)_qhalogen, –(CH₂)_hY(CH₂)_iH, –COO(CH₂)_lH, –CON(CH₂)_mH((CH₂)_n), –CO(CH₂)_oH, ili –C((CH₂)_uH)=NO(CH₂)_vH;

- 25 Y predstavlja O, S, ili N(CH₂)₇H;

a i b se nezavisno predstavljaju cijeli broj od 0 do 4 te osiguravaju da je a + b u opsegu 3 do 5;

c, d i e su nezavisno predstavljaju cijeli broj od 0 do 3 te osiguravaju da je c + d + e je u opsegu 2 do 3;

- 30 f predstavlja 2 ili 3 i g predstavlja cijeli broj od 0 do 2,

p predstavlja 0 ili 1;

q predstavlja 1 ili 2;

h predstavlja 1 ili 2 i i predstavlja cijeli broj od 0 do 1; tako da je h+i u opsegu 1 do 2;

j predstavlja cijeli broj od 0 do 1 tako da je h + i + j u opsegu od 1 do 2;

- 35 l predstavlja 1 ili 2;

m i n nezavisno predstavljaju jedan cijeli broj od 0 do 2 tako da je m + n u opsegu od 0 do 2;

o predstavlja jedan cijeli broj od 0 do 2;

u i v nezavisno predstavljaju 0 ili 1 tako da je u + v u rasponu od 0 do 1;

- 40 R⁴ i R⁵ nezavisno predstavljaju vodik, C₁₋₆alkil, aril, arilC₁₋₆alkil- ili NR⁴R⁵ zajedno mogu predstavljati piridinil, pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil, N-C₁₋₆alkilpiperazinil;

R⁶ predstavlja OH, NH₂, NHCOCH₃ ili halogen;

- 45 R⁷ predstavlja vodik, –C₁₋₆alkil, –C₁₋₆alkilaril ili –COC₁₋₆ alkil;

X predstavlja NR⁷, O, S, SO, ili SO₂;

i soli i njihove otopine.

- 50 Reference za C_{x-y}alkil uključuju reference za jednu alifatsku hidrokarbonsku skupinu koja sadrži od x do y ugljikovih atoma koji mogu biti u ravnom lancu ili razgranati i zasićeni ili nezasićeni. Reference za alkoksi također se mogu interpretirati slično. Poželjno je da su te skupine zasićene.

Referenca za aril uključuje referencu za mono- i biciklični karbociklični aromatski prsten (kao npr. fenil, naftil) i heterociklički aromatski prsten, primjerice sadrži 1-3 hetero atoma poredanih od N, O i S (kao npr. piridinil, pirimidinil, tiofenil, imidazolil, kvinolinil, furanil, pirolil, oksazolil) i svaki od njih se može po mogućnosti supstituirati, npr. sa C₁₋₆alkilom, halogenom, hidroksi, nitro, C₁₋₆alkoksi, cijano, amino, SO₂NH₂ ili -CH₂OH.

5

Primjer za C₃₋₈cikloalkil za R¹ i R² uključuje monocikličnu alkilnu skupinu (kao npr. ciklopentil, cikloheksil) i bicikličnu alkilnu skupinu (kao npr. norbornil kao što je eksonorborn-2-il).

10

Primjer za (aril)₂CHCH₂- za R¹ i R² uključuje Ph₂CHCH₂- ili kao skupinu u kojoj su jedan ili oba fenil moieta supstituirana, kao npr. sa halogenom ili C₁₋₄alkilom.

Primjer za C₃₋₈cikloalkilC₁₋₆alkil- za R¹ i R² uključuje etilcikloheksil.

15

Primjer za C₁₋₈alkil za R¹ i R² uključuje -(CH₂)₂C(Me)₃, -CH(Et)₂ i CH₂=C(Me)CH₂CH₂-.

20

Primjer za arilC₁₋₆alkil- za R¹ i R² uključuje -(CH₂)₂Ph, -CH₂Ph ili oba u kojoj Ph je supstituiran (jednom ili više puta) sa halogenom (kao npr. jod), amino, metoksi, hidroksi, -CH₂OH ili SO₂NH₂; -(CH₂)₂piridinil (kao npr. -(CH₂)₂piridin-2-il) po mogućnosti supstituiran sa amino; (CH₂)₂imidazolil (kao npr. 1H-imidazol-4-il) ili ova skupina u kojoj imidazol je N-supstituiran sa C₁₋₆alkil (specijalno metil).

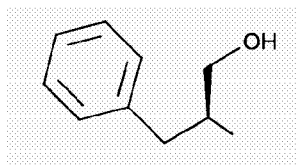
25

Primjer za R⁴R⁵N-C₁₋₆alkil- za R¹ i R² uključuje etil-piperidin-1-il, etil-pirolidin-1-il, etil-morfolin-1-il, -(CH₂)₂NH (piridin-2-il) i -(CH₂)₂NH₂.

30

Primjer za C₁₋₆alkil-CH(CH₂OH)- za R¹ i R² uključuje Me₂CHCH(CH₂OH)-.

Primjer za arilC₁₋₅alkil-CH(CH₂OH)- za R¹ i R² uključuje PhCH₂CH(CH₂OH)- posebno



35

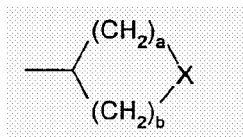
Primjer za arilC₁₋₅alkil-C(CH₂OH)₂- za R¹ i R² uključuje PhCH₂C(CH₂OH)₂-.

Primjer za C₃₋₈cikloalkil nezavisno supstituiran sa jednom ili više -(CH₂)_pR⁶ skupinom (kao npr. 1, 2 ili 3 takve skupine) za R¹ i R² uključuje 2-hidroksi-ciklopentil (posebno trans-2-hidroksi-ciklopentil) i 4-aminocikloheksil (posebno trans-4-amino-cikloheksil).

40

Primjer za H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkil za R¹ i R² uključuje H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂-

Primjer za formulu skupine



45

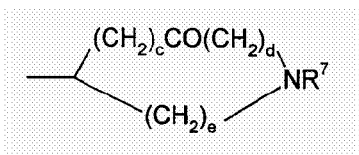
za R¹ i R² uključuje pirolidin-3-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, tetrahidro-1,1-dioksio tiofen-3-il, tetrahidrotiopiran-4-il, tetrahidropiran-4-il i 1,1-diokso-heksahidro-1.lambda.6-tiopiran-4-il, ili derivate u kojem je dušikov prsten supstituiran sa C₁₋₆alkilom (kao npr. metil), C₁₋₆alkilacil (kao npr. acetil), arilC₁₋₆alkil- (kao npr. benzil).

50

Primjer za -C₁₋₆alkil-OH skupinu za R¹ i R² uključuje -CH₂CH₂OH i -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂.

Primjer za C₁₋₈haloalkil za R¹ i R² uključuje -CH₂CH₂Cl i (CH₃)ClC(CH₂)₃-.

Primjer za formulu skupine



za R^1 i R^2 uključuje 2-oksoprolidin-4-il, 2-oksoprolidin-3-il ili derivate u kojem je dušikov prsten supstituiran sa C_{1-6} alkil (kao npr. metil) ili benzil.

- 5 Primjer za aril za R^1 i R^2 uključuje fenil izborno supstituiran na halogenom (kao npr. fluor, specijalno 4-fluor).

Primjer za $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}alkil)_{2-g}$ skupina za R^1 i R^2 je $-(CH_2)_2SO_2NHMe$, i kao primjer gdje $-(CH_2)_fSO_2NH_g$ (aril $C_{1-4}alkil)_{2-g}$ skupina za R^1 i R^2 je $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$.

- 10 Primjer za $C_{1-6}alkil$ za R^7 je metil, primjer $C_{1-6}alkilaril$ za R^7 je benzil i primjer za $-COC_{1-6}alkil$ za R^7 je acetil.

Poželjno je da R^1 i R^2 zajedno ne predstavljaju vodik.

Poželjno je da R^1 predstavlja aril $_2CHCH_2-$.

- 15 Također je poželjno da R^1 predstavlja $C_{1-8}alkil$, $C_{3-8}cikloalkilC_{1-6}alkil-$, aril $C_{1-6}alkil-$ ili vodik.

Poželjno je da R^2 predstavlja $-CH(CH_2OH)C_{1-3}alkil$, 4-aminocikloheksil, pirolidinil (posebno pirolidin-3-il) ili aril CH_2CH_2- , osobito gdje aril predstavlja (1- $C_{1-3}alkil$ -1H-imidazol-4-il).

- 20 Također je poželjno da R^2 predstavlja pirolidin-3-il N-supstituiran sa $C_{1-6}alkilom$ ili benzilom, $R^4R^5NC_{1-6}alkil$, $C_{1-6}alkil-OH$, aril (osobito gdje aril predstavlja fenil supstituiran sa halogenom), aril $C_{1-5}alkil-CH(CH_2OH)-$, $C_{3-8}cikloalkil$, aril $(CH_2)_2$ (osobito gdje aril predstavlja piridinil (posebno piridin-2-il), 1H-imidazol-4-il ili fenil disupstituiran sa metoksi) ili $C_{3-8}cikloalkil$ nezavisno supstituiran sa jednim ili više (npr. 1, 2, ili 3) $-(CH_2)_pR^6$ skupinom.

- 25 Poželjno je da R^3 predstavlja metil, etil, n-propil, ciklopropil, $-CH_2OH$, $-COOCH_3$ ili $-CH=NOH$, poželjnije metil, etil, n-propil, ciklopropil ili $-CH_2OH$.

Naročito je poželjno da R^3 predstavlja metil, etil, n-propil ili ciklopropil, posebno metil, etil ili ciklopropil, osobito metil ili etil, najosobitije etil.

- 30 Poželjno je da R^4 i R^5 nezavisno predstavljaju vodik, $C_{1-6}alkil$, aril, aril $C_{1-6}alkil-$ ili NR^4R^5 zajedno mogu predstavljati pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil ili N- $C_{1-6}alkilpiperazinil$.

- 35 Naročito je poželjno da R^4 i R^5 nezavisno predstavljaju vodik ili aril ili NR^4R^5 zajedno predstavljaju pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepiril, piperazinil ili N-metilpiperazinil.

Poželjno je da p predstavlja 0. Poželjno je da R^6 predstavlja OH ili NH_2 .

- 40 Poželjno je q predstavlja 1. Poželjno je da h predstavlja 1. Poželjno je da i predstavlja 0. Poželjno je da l predstavlja 1. Poželjno je da m i n predstavljaju 0. Poželjno je da o predstavlja 1. Poželjno je da u predstavlja 0. Poželjno je da v predstavlja 0. Poželjno je da Y predstavlja O.

Poželjno je da a predstavlja 2 i b predstavlja 1 ili 2. Poželjno je da X predstavlja NR^7 (npr. NH), O, S ili SO_2 , posebno O, S ili NH.

- 45 Poželjno je da c predstavlja 0, i oba d predstavljaju 1 i e predstavlja 1 ili d predstavlja 0 i e predstavlja 2. Poželjno je da R^7 predstavlja vodik.

Naročito je poželjno da R^1 predstavlja Ph_2CHCH_2- .

- 50 Također je naročito poželjno da R^1 predstavlja $CH(CH_2CH_3)_2$, feniletil, cikloheksiletal, $-(CH_2)_2C(CH_3)_3$ ili vodik.

Također je naročito poželjno da R^2 predstavlja $-Ch(CH_2OH)CH(CH_3)_2$ (posebno 1S-hidroksimetil-2-metil-propil), trans-4-amino-cikloheksil, 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il) CH_2CH_2- ili pirolidin -3-il.

- 55

Također je naročito poželjno da R² predstavlja 2-(1H-imidazol-4-il)etil, morfolin-1-iletel, piroolidin-1-iletel, piridin-2-ilaminoetil, (±)-eksonorborn-2-il, 3,4-dimetoksi feniletel, 2-hidroksietel, 4-fluorofenil, N-benzil-pirolidin-3-il, piridin-2-iletel, 1S-hidroksimetil-2-feniletel, ciklopentil, feniletel, piperidin-1-iletel ili 2-hidroksipentil (posebno trans-2-hidroksipentil).

5

Osobito je poželjno da R¹ predstavlja Ph₂CHCH₂-, -CH(CH₂CH₃)₂, vodik ili feniletel.

Osobito je poželjno da R² predstavlja 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)CH₂CH₂-, 1S-hidroksimetil-2-feniletel, feniletel ili 1S-hidroksimetil-2-metil-propil.

10

Naj poželjniji spojevi formule (I) su

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-1-metil-1H-imidazol-4-il]-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4] oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2S,3S,4R,5R)-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-{6-(1-etil-propilamino)-2-[2-(1-metil-1-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-etil-propilamino)-2-[2-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-metil-[1,2,4] oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-metil-[1,2,4] oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-amino-2-[2-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-fenilamino-purin-9-il)-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-(1-metil-1-imidazol-4-il)-etilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-fenilamino-2-[2-1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4] oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

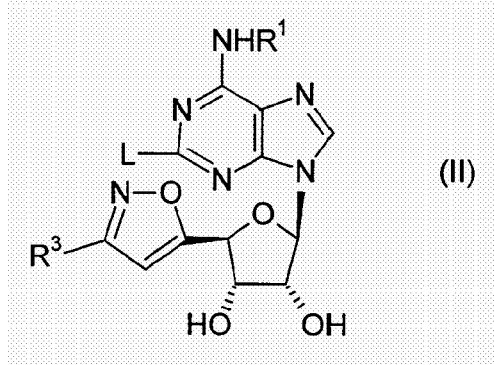
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4] oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

35 i soli i njihova otapala.

Prikaz formule (I) ukazuje na apsolutnu stereokemiju. Kada vanjski lanci sadrže kiralne centre izum se proteže na mješavinu enantiomera (uključujući racemsku mješavinu) i dijastereoizomer kao individualni enantiomer. Općenito je određeno da se spoj formule (I) upotrebljava u obliku purificiranog jednog enantiomera.

40

Izum također obuhvaća i postupak dobivanja spoja formule (I) uključujući korak reagiranja s spojem formule (II)



gdje L predstavlja odlazeću skupinu kao npr. halogen, osobito klor ili zaštićeni derivat istoga; sa spojem formule R²NH₂ ili njegovim zaštićenim derivatom;

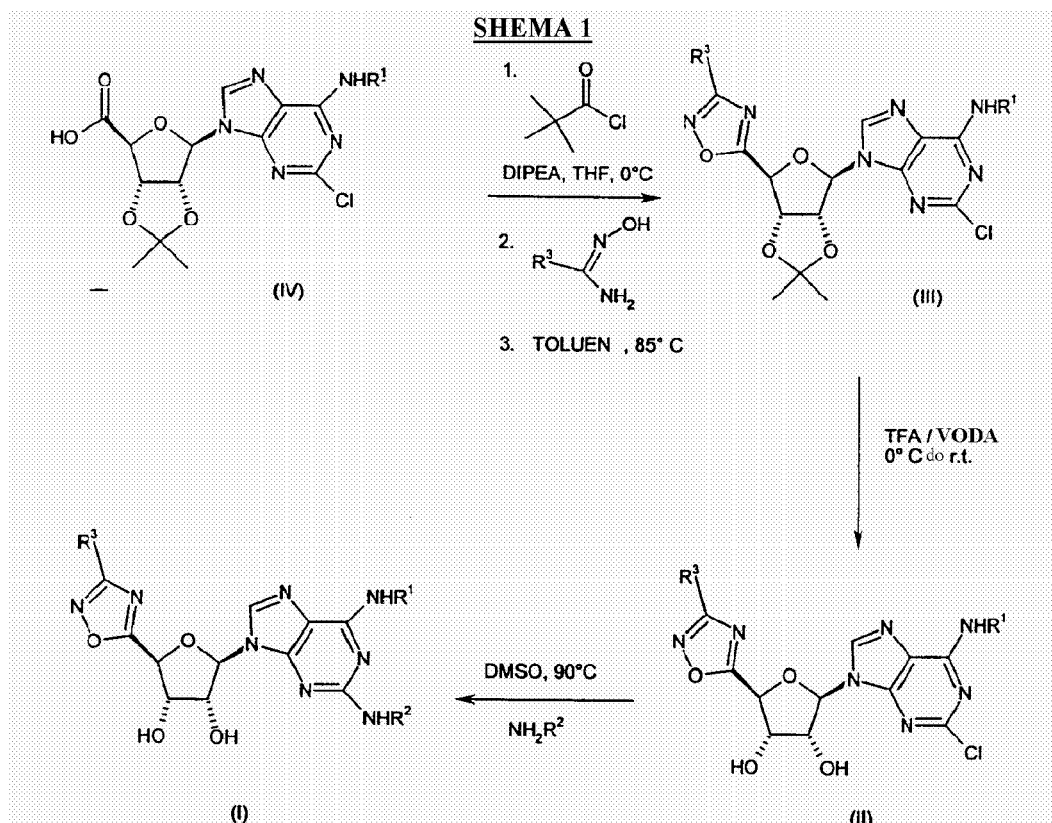
45

Navedena reakcija će općenito uključivati grijanje reagenata na temperaturu od 50°C-150°C u prisutnosti inertnog otapala kao što je DMSO. Spoj formule (II) bit će upotrijebljen u obliku gdje su dvije hidroksilne skupine zaštićene npr. sa acetonom ili acetonom skupinom. Spojevi formule R²NH₂ su oboje poznati i mogu biti pripremljeni po konvencionalnoj metodi *per se*.

5 Spojevi formule (II) mogu biti pripremljeni od spojeva formule (IV) prvim postupkom uključivanja aktivacije karboksilne skupine na spoj formule (IV) nakon toga reagiran sa jednim amidoksimom formule $\text{OH-N}=\text{C}(\text{R}^3)\text{NH}_2$ u otapalu kao što je tetrahidrofuran i zatim cikliziran na temperaturi od 20°C - 150°C u otapalu kao što je toluen. Metode karboksilne aktivacije uključuju reagiranje sa kiselim kloridom, kao što je pivalolil klorid, ili jedan kiseli anhidrid u prisustvu baze kao što je terciarni amin, primjerice diizopropiletilamin. Aktivacijom agensa korištenih u peptidnoj kemiji kao što su EEDQ mogu također biti upotrebljeni. Hidroksilna zaštitna skupina bit će uklonjena pod uvjetima poznatim stručnjacima područja. Primjerice, acetonid će biti uklonjen obradom sa vodenkastom kiselinom kao što je trifluoroctena kiselina ili octena kiselina na temperaturi od 0°C - 150°C .

10

Poželjna reakcijska sheme uključuje prvi proces koji je dan niže:

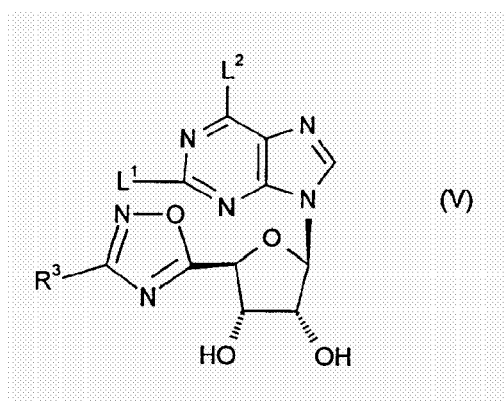


15 Poželjna odlazeća skupina L je halogen (posebno klor).

Izopropilidinska zaštitna skupina za dvije ribozne hidrioksi skupine u spojevima formule (III) i (IV) su prikazane, i ostale zaštitne skupine mogle bi se razmatrati.

20 Spojevi formule (IV) mogu se pripremiti po analognoj metodi koja je opisana u postupku 4 ($\text{R}^1 = \text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$) u internacijonalj patentnoj prijavi broj WO 94/17090 ili po analognom postupku opisanom ovdje. Sinteza amidoksima je opisana u Flora i sur., 1978 i Bedford i sur., 1986.

25 Spojevi formule (II) mogu također biti pripremljeni u postupku koji sadrži reagiranje spoja formule (V)



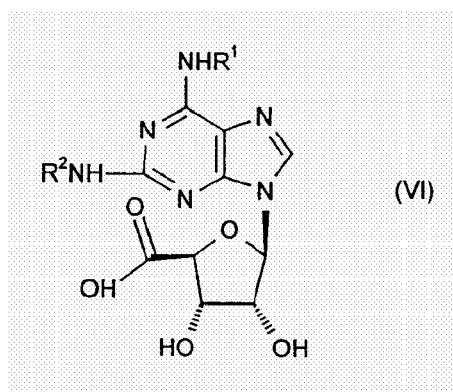
Gdje L^1 i L^2 nezavisno predstavljaju odlazeću skupinu osobito halogen (npr. klor) ili njegov zaštićeni derivat sa spojem formule R^1NH_2 .

5

Ovu reakciju je poželjno izvesti u prisutnosti baze kao što je jedna amino baza (npr. diizopropiletilamin) u otapalu kao što je alkohol (npr. izopropanol) na povišenoj temperaturi (npr. $50^\circ C$).

10

Također je dan sekundarni postupak pripravljanja spojeva formule (I) uključujući i korake za reagiranje spoja formule (VI)



ili njezinih zaštićenih derivata sa karboksil aktiviranim agensom, kao što je EEDQ, i jednim amidoksimskim spojem formule $OH-N=C(R^3)NH_2$. Ova reakcija će općenito biti izvedena na temperaturi od $50^\circ C$ - $150^\circ C$ uz prisutnost jednog inertnog otapala kao što je dioksan.

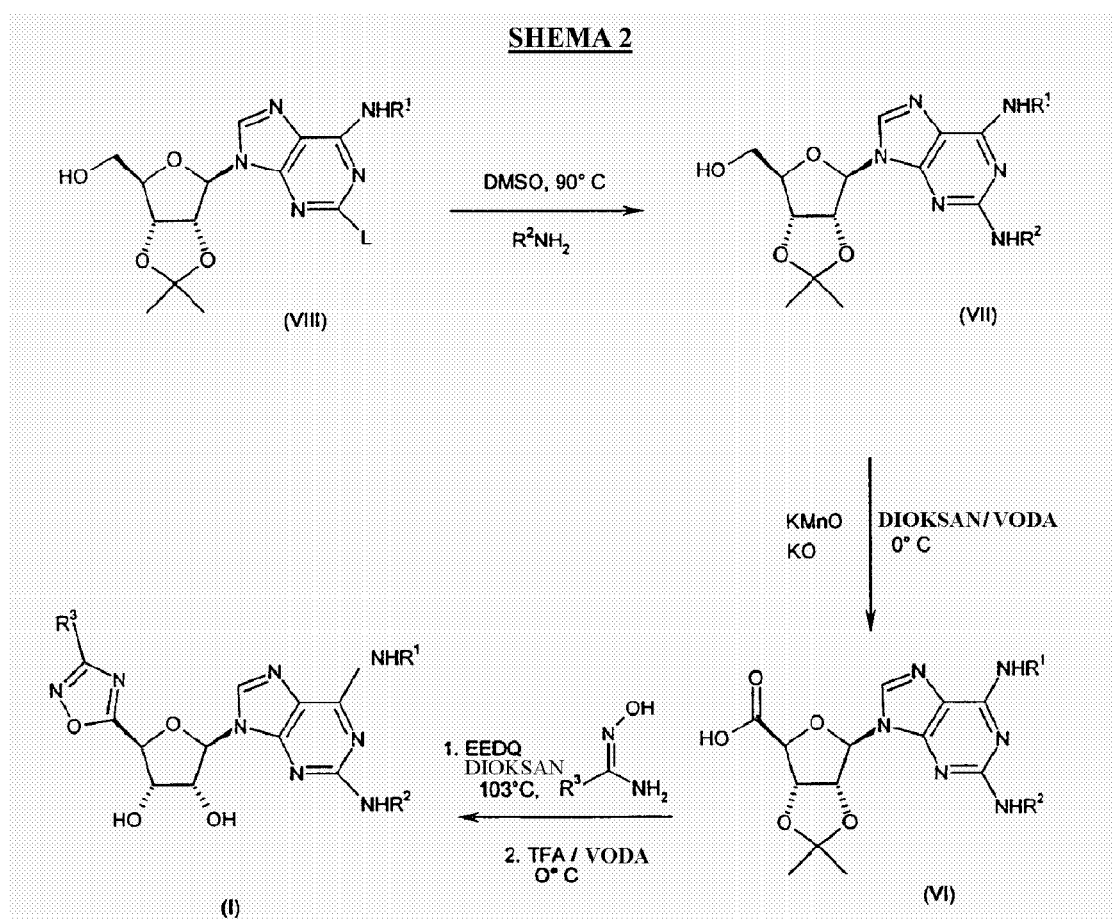
15

Spoj formule (VI) bit će pripravljen oksidacijom hidroksimetilne skupine spoja formule (VII). Prikladna metoda oksidacije uključuje reakciju spoja formule (VII) sa permanganatom, kao što je kalijev permanganat, u prisutnosti baze, kao što je vodenkasti kalijev hidroksid, u jednoj inertnoj vodenoj-mješanoj otopini kao što je dioksan na temperaturi od 0° - $50^\circ C$. Nadalje prikladna metoda oksidacije uključuje upotrebu TEMPO u prisutnosti hipoklorita, kao što je natrijev hipoklorit, i metalni bromid, kao što je kalijev bromid, uz prisustvo baze, kao što je natrijev hidrogen karbonat, u bifaznom vodenom otapalu, kao što je etil acetat, i voda na $0^\circ C$ - $50^\circ C$. Ostali postupci oksidacije poznati stručnjacima područja će se koristiti.

20

Jedna poželjna reakcijska shema uključuje ovaj drugi postupak dana je kao:

25

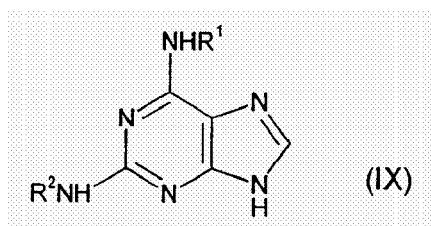


Poželjna odlazeća skupina L je halogen (posebno klor).

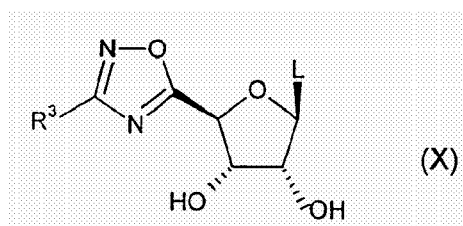
- 5 Spojevi formule (VII) mogu se pripraviti reagiranjem spoja formule (VIII) sa aminom formule R^2NH_2 u inertnom otapalu kao što je DMSO na 50°C - 150°C . Amin formule R^2NH_2 može se dobiti komercijalno ili pripraviti po metodama koje su poznate stručnjacima područja.

- 10 Spojevi formule (VIII) mogu se pripraviti po analognoj metodi koja je opisana u postupku 3 ($\text{R}^1 = \text{Ph}_2\text{CHCH}_2$ -) u internacionalnoj patentnoj prijavi broj WO 94/17090.

Također je dan i treći postupak za pripremljanje spoja formule (I) koji sadrži reagiranje spoja formule (IX)



- 15 sa spojem formule (X)



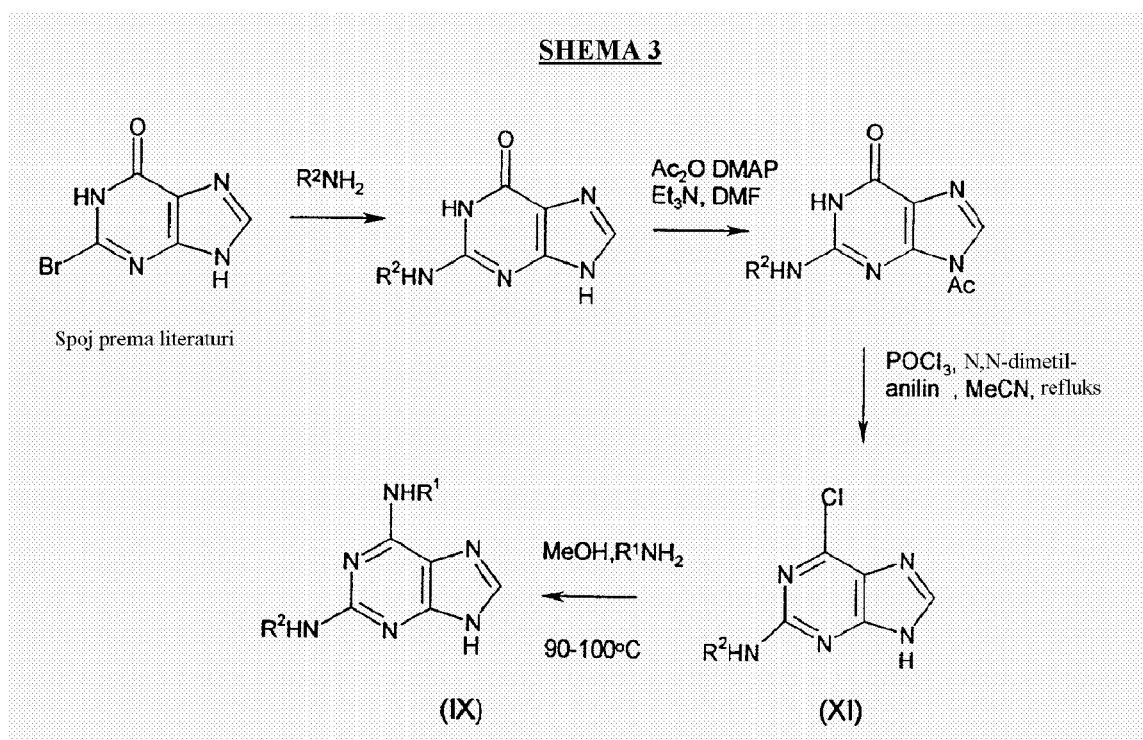
gdje l predstavlja odlazeću skupinu ili njezin zaštićeni derivat.

Poželjna je upotreba spoja formule (X) kada je riboza 2- i 3- hidroksilne skupine zaštićena primjerice acetilom. Odlazeća skupina L može predstavljati OH ali poželjnije je da predstavlja C₁₋₆alkoksi (npr. metoksi ili etoksi) i dio estera (npr. acetiloksi ili benzoiloksi) ili halogen. Poželjna skupina L je acetiloksi. Reakcija može biti izvedena u kombinaciji reaktanata u jednom inertnom otapalu kao što je MeCN u prisutnosti Lewisove kiseline (npr. TMSOTf) i DBU.

Ovaj postupak je također prikladan za pripravljanje spojeva formule (II) u kojem slučaju derivati spoja formule (IX) gdje je dio R²NH je zamijenjen sa L iskorišten. Analogni postupak je također prikladan za pripravljanje spojeva formule (V).

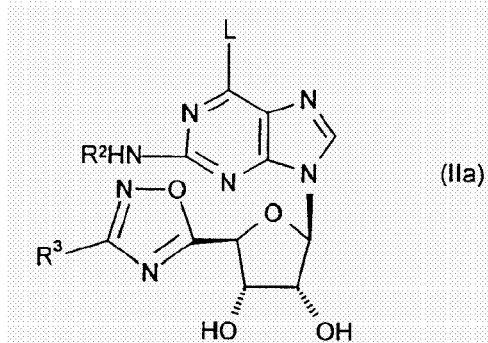
Spojevi formule (IX) (i gore spomenuti derivati) su oboje poznati i mogu se pripremiti po poznatim metodama.

Primjerice, spojevi formule (VIII) mogu se pripremiti, primjerice slijedeći shemu 3:



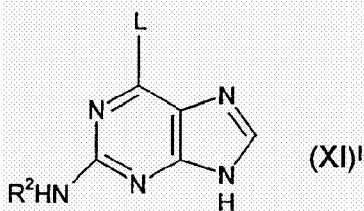
Spojevi formule (X) mogu se pripremiti po analognoj metodi koja je opisana ovdje za pripravljanje spoja formule (III).

Također je dan četvrti postupak za pripravljanje spojeva formule (I) koji uključuju reagiranje spoja formule (IIa)



gdje L predstavlja odlazeću skupinu npr., klor ili njegove zaštićene derivate, sa spojem formule R¹NH₂, pod analognim uvjetima koji su opisani u prvom postupku iznad.

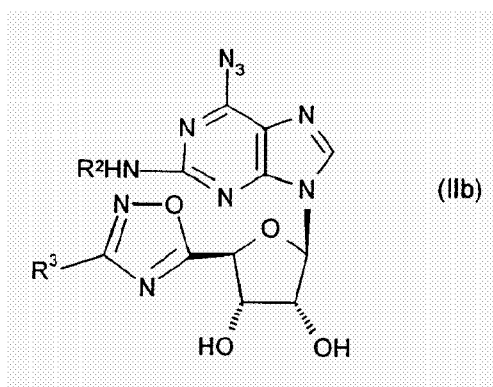
Spojevi formule (IIa) mogu se pripremiti reagiranjem spoja formule (XI)¹



(osobito gdje L predstavlja halogen npr, klor) sa spojem formule (X) pod analognim uvjetima koji su opisani u trećem postupku.

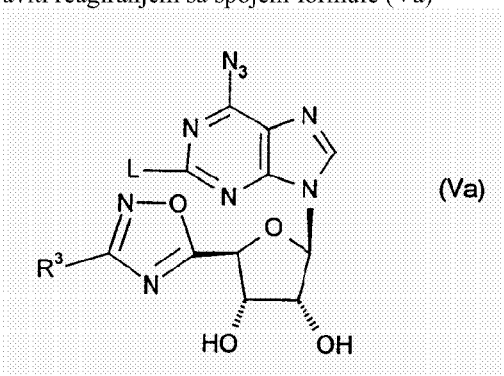
- 5 Spojevi formule (XI)¹ mogu biti pripremljeni slijedeći shemu 3 ili po jednom analognom postupku.

Također je dan peti postupak za pripremljanje spojeva formule (I) u kojem R¹ predstavlja vodik, koji obuhvaća konverziju spoja formule (IIb)



- 10 primjerice pod obradom sa PPh₃ i nakon toga vodom.

Spojevi formule (IIb) mogu se pripremiti reagiranjem sa spojem formule (Va)



sa spojem formule R²NH₂ pod analognim uvjetima opisanim u prvom postupku iznad.

15

Spojevi formule (Va) mogu se pripremiti reagiranjem sa spojem formule (V) gdje L¹ i L² nezavisno predstavljaju odlazeću skupinu osobito halogen (npr. klor) ili njegov zaštićeni derivat sa spojem formule NaN₃.

- 20 Nadalje je dan šesti postupak za pripremljanje spojeva formule (I) uključujući deprotekcije spoja formule (I) koji je zaštićen i gdje je poželjno ili nužno pretvaranje spoja formule (I) ili njihovih soli u druge njihove soli.

Spojevi formule R¹NH₂, R²NH₂ i OH-N=C(R³)NH₂ su oboje poznati i mogu se pripremiti po poznatoj metodi.

- 25 Primjeri zaštitnih skupina su doznačeni u ovoj patentnoj prijavi i način za njihovo uklanjanje može se naći u T W Greene "Zaštitne skupine u organskoj sintezi" (J Wiley i sinovi, 1991). Prikladna hidroksilna zaštitna skupina uključuje alkil (npr. metil), acetal (npr. acetonid) i acil (npr. acetil ili benzoil) koji mogu biti uklonjeni hidrolizom, i arilalkil (npr. benzil) koji može biti uklonjen katalitičkom hidrogenolizom. Prikladna aminska zaštitna skupina uključuje sulfonil (npr. tozil), acil (kao npr. benziloksikarbonil ili t-butoksikarbonil) i arilalkil (npr. benzil) koji mogu biti uklonjeni hidrolizom ili hidrogenolizom kako je odgovarajuće.

30

Prikladne soli spoja formule (I) uključuju fiziološke prihvatljive soli kao i kiseline dodane solima derivirane od anorganskih i organskih kiselina, primjerice hidrokloridi, hidrobromidi, sulfati, fosfati, acetati, benzoati, citrati, sukcinati, laktati, tartarati, fumarati, maleinati, 1-hidroks-2-inaftoati, metansulfonati, i ako je odgovarajuće, anorganske bazne soli kao što su alkalne metalne soli, primjerice natrijeva sol. Ostale soli spojeva formule (I) uključuju soli koje nisu fiziološki prihvatljive ali mogu biti korisne u pripremi spojeva formule (I) i fiziološki prihvatljive njihove soli. Primjer za soli uključuje trifluoroacetate i formate.

Primjer za prikladno otapalo spojeva formule (I) uključuje hidrate.

Dodatak kiselinskih soli spojevima formule (I) može se dobiti obradom slobodnih baza formule (I) sa odgovarajućom kiselinom.

Potencijal spojeva formule (I) za inhibiciju leukocitne funkcije može se demonstrirati, primjerice, na njegovoj sposobnosti inhibicije superoksida (O_2^-) koji nastaje iz neutrofila stimuliranih sa kemoatraktantima kao što su N-formilmelitonil-leucil-fenilalanin (fMLP). U skladu sa tim, spojevi formule (I) su potencijalno terapijski korisni u davanju zaštite od leukocitno-induciranog oštećenja tkiva u poremećajima gdje se leukociti uključuju na mjestu upale.

Primjer bolesnih stanja u kojima spojevi izuma pružaju potencijalnu korist kod anti-inflamatornog efekta uključuju bolesti respiratornog trakta kao što su sindrom nedostatka kisika odraslih (ARDS), bronhitis (uključujući kronični bronhitis), cističnu fibrozu, astmu (uključujući astmu na alergijskoj osnovi), emfizem, rinitis i septični šok. Ostala relevantna stanja bolesti uključujući bolesti gastrointestinalnog trakta kao što su bolest upale crijeva uključujući upalu cijele utrobe (kao npr. Kronova bolest ili ulcerativni kolitis), Helicobacter-pylori uzrokuje gastritis i sekundarne upale crijeva poslije zračenja ili alergije i nakon liječenja gastritisa nesteroidnim anti-upalnim lijekovima. Nadalje spoj izuma može se koristiti u liječenju kožnih bolesti kao što su psorijaza, alergijski dermatitis i reakciju preosjetljivosti i bolesti središnjeg živčanog sustava koje imaju upalnu komponentu kao Alzheimerova bolest i multipla skleroza.

Nadalje primjeri bolesnih stanja u kojima spoj opisan u izumu ima potencijalni korisni efekt uključuje srčana stanja kao bolest periferne cirkulacije, postishemijska reperfuzija i idiopatski hipereozinofilni sindrom.

Spojevi izuma koji inhibiraju limfocitnu funkciju mogu biti korisni kao imunosupresivni posrednik i mogu biti korisni u liječenju auto-imunih bolesti kao što je reumatski artritis i diabetes.

Spojevi izuma mogu također biti korisni u inhibiciji metastaza i zacjeljivanju rana.

Bit će jasno stručnjacima područja da ovdje navedene reference uključuju profilaksu kao i liječenje uspostavljenih stanja.

Kako je napomenuto prije, spoj formule (I) je koristan u humanoj ili veterinarskoj medicini, naročito kao anti-inflamatorni agens.

Nadalje daljnji aspekt izuma za spoj formule (I) jesu ili njihove fiziološki prihvatljive soli ili solvati za uporabu u humanoj ili veterinarskoj medicini, naročito za liječenje pacijenata sa upalnim stanjima koji su sposobni podnijeti leukocitima- inducirano oštećenje tkiva.

Prema drugim aspektima izuma, dani na upotrebu spoja formule (I) jesu ili fiziološki prihvatljive soli ili solvata za proizvodnju medikamenata za liječenje upalnih stanja kod pacijenata koji su sposobni podnijeti leukocitima-inducirano oštećenje tkiva.

U daljnjem ili alternativnom aspektu dan je postupak za liječenje ljudi ili životinja sa upalnim stanjima koji su podnijeli leukocitima-inducirano oštećenje tkiva, koji postupak obuhvaća davanje navedenim ljudskim ili životinjskim subjektima djelotvorne količine spoja formule (I) ili njihove fiziološke prihvatljive soli ili njihovih otopina.

Spojevi prema izumu mogu se pripremiti za davanje na bilo koji prikladan način, i izum također uključuje u svojem opsegu zaštite farmaceutske pripravke za uporabu u liječenju anti-inflamatornih stanja, sadržavajući spoj formule (I) ili njegove fiziološki prihvaćene soli ili solvate zajedno sa jednim ili više fiziološki prihvatljivih nosača ili ekcipienta.

Također je dan postupak za pripremanje takve farmaceutske formulacije koja obuhvaća mješavine sastojaka.

Spojevi prema izumu, primjerice, mogu se pripremiti za oralnu, bukalnu, parenteralnu, vanjsku ili rektalnu primjenu, najbolje za parenteralnu ili vanjsku (npr. aerosol) primjenu.

Tablete i kapsule za oralnu primjenu mogu sadržavati konvencionalne ekcipiente kao što su sredstva za vezanje npr. sirup, želatina, sorbitol, tragakant, škrob, celulozu ili polivinil pirolidin; sredstva za punjenje primjerice laktoza, mikrokristalna celulozu, šećer, kukuruzni škrob, kalcijev fosfat ili sorbitol; lubrikante primjerice magnezijev stearat, stearinska kiselina, talk, polietilen glikol ili silika; raspršivače primjerice krumpirovo brašno, koskarmelozni natrij ili brašno od natrijevog glikolata; ovlaživača kao natrijev lauril sulfat. Tablete mogu biti presvučene u skladu sa dobro poznatim metodama. Tekućine za oralnu uporabu mogu biti u obliku primjerice vodene ili uljne suspenzije, otopine, emulzije, sirupa ili eliksira, ili dane kao suhi proizvodi za dodavanje vodi ili kao ostala prikladna sredstva za uporabu. Tekući preparati mogu sadržavati konvencionalne aditive kao sredstva za suspenzije primjerice sorbitol sirup, metil celuloza, glukozni/šećerni sirup, želatina, hidroksimetri celuloza, karboksi metil celuloza, aluminijski stearat gel ili hidrogenirane masti; sredstva za emulzije primjerice lecitin, sorbitan mono-oleat ili akacija; sredstva za odbijanje vode (koja uključuju jestiva ulja), primjerice ulje badema, frakcionirano kokosovo ulje, uljni ester, propilen glikol ili etilni alkohol; konzervanse primjerice, metil ili propil p- hidroksibenzoat ili sorbitolne kiseline. Pripravak također sadrži posredne soli, poboljšivače okusa, boje i/ili zaslađivače (manitol) ako je potrebno.

Za bukalnu primjenu kompozicija mora biti u obliku tableta ili romboidnom obliku pripremljen na konvencionalni način.

Spojevi mogu biti pripremljeni i kao čepići, npr. sadržavajući konvencionalne sastojke za čepiće kao što su kokosov maslac ili ostali gliceridi.

Spojevi u sladu s izumom se mogu pripremiti za parenteralnu primjenu u obliku bolusnih injekcija ili kontinuirane infuzije i može biti prezentiran u obliku jedne doze, na primjer kao ampule, bočice za lijekove, malenih infuzija ili već napunjenih brizgalica, ili kao multi-doze posude sa dodatkom konzervansa. Oblik lijeka može biti otopina, suspenzija, ili vodena emulzija ili bezvodno sredstvo, i može sadržavati dodatke kao što su anti oksidansi, prijenosnici, antimikrobne tvari i/ili naglašena korigirajuća sredstva. Alternativno, aktivna supstanca može biti u obliku praha u dodatku s prikladnim sredstvom, npr. sterilnom apirogenom vodom prije uporabe. Suha izvedba može biti pripremljena punjenjem sterilnog aseptičkog praha u individualne sterilne posudice ili punjenje sterilne aseptičke otopine u svaku posudicu i nakon toga ih suho smrznuti.

Vanjska uporaba kako je navedeno ovdje uključuje način insuflacije ili inhalacije. Različiti primjeri pripreme vanjskih sredstava uključuju primjenu krema, losiona, pudera, masti, pesarija, spreja, aerosola, kapsula patrona za uporabu u insuflatoru, otopina za izradu kapi (kao npr. kapi za oči ili nos).

Masti kreme mogu npr. biti pripremljene na vodenoj ili uljnoj podlozi u dodatku sa prikladnim ljepljivim i/ili želatinoznim sredstvom i/ili otapalom. Svaka takva podloga primjerice uključuje vodu i/ili ulje kao što je tekući parafin ili biljno ulje kao kikirikijevo ulje ili ricinusovo ulje ili otapalo kao polietilen glikol. Ljepljivi spojevi koji se mogu upotrijebiti uključuju meki parafin, aluminijev stearat, ketostearilni alkohol, polietilen glikol, mikrokristalični vosak ili pčelinji vosak.

Losioni se mogu pripremiti na vodenoj ili uljnoj osnovi i u osnovi sadrže jedno ili više emulgirajućih spojeva, stabilizacijskih spojeva, dispergirajućih sredstava, sredstava za suspenziju i ljepljivih sredstava.

Prašci za vanjsku uporabu mogu biti pripremljeni pomoću dodatka bilo koje otopljene praškaste osnove, npr. talk, laktozno brašno. Kapi se mogu pripremiti na vodenoj ili ne vodenoj osnovi koje sadrže jedno ili više disperznih sredstava, topive sastojke i sastojke za suspenziju.

Sastav spreja može se formulirati, primjerice, kao vodena otopina ili suspenzija ili aerosol isporučen u bočici pod tlakom, sa uporabom prikladnog propelenta, primjerice, diklorodifluorometan, triklorofluorometan, diklorotetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan, 1,1,1,2-tetrafluoretan, ugljični dioksid ili neki drugi prikladni plin.

Intranazalni sprej može biti pripremljen sa vodenim ili nevodenim sredstvom koje u dodatku sa spojevima kao što su sredstva za zgušnjavanje, soli ili kiseline ili alkali za podešavanje pH, izotonički spojevi ili anti-oksidansi.

Kapsule i patrone primjerice od želatine ili blisteri od slojevite aluminijske folije, za uporabu u inhalaciji ili insuflaciji mogu biti pripremljeni od praškaste mješavine koja sadrži spojeve izuma i prikladne praškaste osnove kao što je laktozno brašno.

Otopine za inhalaciju sa maglicom mogu se pripremiti sa vodenim sredstvom kojem se dodaju spojevi kao kiseline ili alkali, neutralne soli, izotoničko sredstvo ili antimikrobne tvari. Otopina se mora sterilizirati filtracijom ili grijanjem u autoklavu, ili prezentirati kao nesterilni proizvod.

Farmakološka kompozicija prema izumu može se upotrijebiti u kombinaciji sa ostalim terapijskim sredstvima npr. antiupalnim sredstvima (kao što su kortikosteroidi (npr. flutikason propionat, beklometazon dipropionat, mometazon fluorat, triamkinolin acetamid ili budezonid) ili NSAID (primjer natrijev kromoglikat)) ili beta adrenergičko sredstvo (kao što je salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol ili terbutalin i njegove soli) ili antiinfekcijska sredstva (primjer antibiotici ili antivirusi).

Izum nadalje daje, u daljnjem aspektu, kombinaciju sadržaja spoja formule (I) ili fiziološki prihvatljive soli ili njegova otapala zajedno sa ostalim terapijskim aktivnim sastojcima, npr. nekim antiupalnim sastojcima kao što su kortikosteroidi ili NSAID.

Kombinacija referirana gore može konvencionalno biti prezentirana za upotrebu u obliku farmakološke formulacije i odatle farmakološka formulacija sadržava kombinaciju koja je definirana prije zajedno sa farmakološki prihvatljivim nosačem koji je predstavljen u daljnjem aspektu izuma.

Individualne komponente čija kombinacija može biti davana sekvencijalno ili simultano u odvojenoj ili zajedničkoj farmaceutskoj formulaciji. Propisana doza poznatog terapijskog sredstva bit će jasna stručnjacima područja.

Spojevi izuma mogu se konvencionalno davati u iznosu od, primjerice 0,01 do 500mg/kg tjelesne težine, najbolje 0,01 do 100mg/kg tjelesne težine, 1 do 4 puta dnevno. Precizna doza će biti određena starošću i kondicijom pacijenta u određenim dijelovima propisanog izbora.

Neki međuprodukti opisani ovdje su novi tako da također predstavljaju jedan od aspekata izuma.

Spojevi izuma imaju prednosti jer su efikasniji, pokazuju veću selektivnost, imaju manje neželjene učinke, produljeno akcijsko trajanje, bolje su biodostupni, pokazuju manje sistemskih aktivnosti kod davanja inhalacijom ili imaju druga bolje poželjna svojstva nego ostali poznati spojevi.

Posebno spojevi izuma imaju prednost nad ostalim jer se odlikuju većom selektivnošću prema adenzin 2a receptorskom podtipu iznad ostalih adenzinskih receptorskih podtipova (specijalno A1 i A3 podtipovi receptora) u odnosu na poznate spojeve.

Spojevi izuma su testirani in vitro i in vivo na biološku aktivnost u suglasnosti sa sljedećim opažanjima:

(1) Agonistna aktivnost prema adenzin 2a, adenzin 1 i adenzin 3 receptornih podtipova.

Agonoistička selektivnost spoja prema ostalim ljudskim adenzinskim receptorima je determinirana uporabom stanica jajnika kineskog zamorca (CHO) transinfektiranog sa genom za relevantni ljudski receptor slijedeći metodu koja se zasniva na idciji Castanona i Spevaka, 1994. CHO (Chincsc hamster ovary) satnice su transinfektirane sa cikličkim AMP odgovornim elementom za promociju gena za skrivenu placentalnu alkalnu fosfatazu (SPAP) (Wood, 1995). Učinak testiranog spoja je određen na učinku osnovnih nivoa cAMP (A2A) ili na forskolin-uzdignutom cAMP (A1 i A3) kao odraz na promjene u nivou SPAP. EC₅₀ vrijednost spoja može biti determinirana kao dio neselektivnog agonista N-etil karboksamid adenzina (NECA).

(2) Antigeno inducirani plućni eozinofili akumulirani u senzitiviziranim guinea svinjama.

Jajčani albumin senzitiviziranih guinea svinja je doziran sa mepiraminom (1mg/kg ip) da ih zaštiti od anafilaktičkog bronhospazma. Spoj izuma je inhalacijski dan (30 min. udisale su aerosolni spoj) odmah nakon albuminke prijetnje (30 min. udišući aerosol napravljen od 50ug/ml otopne albumina). Dvadesetčetiri sata nakon izlaganja, svinje su ubijene i pluća su isprana. Ukupni i diferencijalni leukocitni zbroj je sadržavan bronhoalveolarnim ispiranjem i testiranim dozama danim sa 50% redukcijom u eozinofilnoj akumulaciji (ED₅₀) kako je determinirao (Sanjar i sur. 1992).

Reference:

Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), Gastroenterology 104, strane 31-37;
 Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern JR, Winterle JS, (1986), J. Med. Chem. 29, str. 2174-2183;
 Burkey TH, Webster, RO, (1993), Biochem. Biophys Acta 1175, strane 312-318;
 Castanon MJ, Spevak W, (1994), Biochem. Biophys Res. Commun. 198, strane 626-631;
 Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), trans. Assoc. Am. Physicians 96, strane 384-91;
 Cronstein B, Kramer SB, Rosenstacini ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), Ann N.Y. Acad. Sci. 451, stranc 291-301;

- Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), J. Clin. Invest. 92, strane 2675-82;
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), Adv. Exp. Med. Biol., 370, strane 411-6;
 Cronstein BN, (1994), J. Appl. Physiol. 76, strane 5-13;
 Dianzani C, Brunhelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), Eur. J. Pharmacol 263, strane 223-226;
 5 Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), FEBS Letters 254, strane 94-98;
 Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD, (1991), Proc. Natl. Acad Sci. 88, strane 4162-4165;
 Hirschom R, (1993), Pediatr. Res 33, strane S35-41;
 Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiha M Jacobson KA. (1996). Blood 88 strane 3569-3574.
 Peachel PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), Biochem Pharmacol 38, strane 1717-1725;
 10 Richter J, (1992), J. Leukocyte Biol. 51, strane 270-275;
 Rosengren S, Bong GW, Fierstein GS, (1995), J. Immunol. 154, strane 5444-5451;
 Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), Am. Rev. Respir. Dis. 145, A40;
 Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), Blood 72, strane 29-33;
 Van Schaick EA; Jacobson KA, Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. 1996) Eur J Pharmacol 308 strane 311-314.
 15 Wood Kv. (1995) Curr Opinion Biotechnology 6 strane 50-58.

Izum je opisan slijedećim primjerima:

Primjeri

20

Opći eksperimentalni detalji

Kad se proizvod pročišćava kolonskom kromatografijom, 'flash silica' predstavlja silika gel za kromatografiju, 0,040 do 0,063mm veličina očica (npr. Merck Art 9385), gdje je kolona otapala ubrzana uz primjenjeni tlak dušika na više od 5 p.s.i. (0,34 bara) 'Biotage' upućuje na upotrebu Biotage Flas 40 sistema koristeći prepakiranu normalnu silika faznu kolonu gdje je kolona elucije ubrzana primjenjenim tlakom dušika na 20 p.s.i. (1,38 bara) Kada se koristi tankoslojna kromatografija (TLC) odnosi se na TLC sa 5 x 10 cm silika gela 60 F₂₅₄ pločica (npr. Merck Art 5719), vizualiziran sa UV svijetlom ukoliko nije drugačije indicirano.

30 Kad se produkt pročišćava sa HPLC, to se izvodi sa C 18- reverznim-faznim stupcem (1" Dynamax), eluciranim sa gradientom acetonitrila (sadržavajući 0,1% trifluoroctenu kiselinu) u vodi (sadržava 0,1% trifluoroctenu kiselinu) i spojeve izolirane iz njegove trifluoroctene soli osim ako nije drugačije specificirano.

Standardne automatsko pripravljanje HPLC stupca, uvjeti i ispiranje

35 Automatska priprema tekuće kromatografije visoke razlučivosti (autopripravljena HPLC) se izvodi u Supelco ABZ + 5µm 100mmx22mm unutrašnji dijametar stupca eluciran sa mješavinom otapala koje se sastoji od i) 0,1% mravlje kiseline u vodi ii) 0,05% kiseline u acetonitrilu, gdje se eluciranje izražava u postocima od ii) u mješavini otapala, kod brzine toka od 4 ml po minuti. Ukoliko nije drugačije naznačeno, koristi se eluent kao gradijent 5-95 % preko 20 min.

LC/MS Sistem

40 Sistem tekuće masene kromatografske spektroskopije (LC/MS) koristi:

LC/MS Sistem A –A Supelco™ ABZ+, 3,3cm x 4, 6mm unutarnji dijametar stupca eluciranog otopinom: A -0,1%v/v mravlja kiselina + 0,077% w/v amonijev acetat u vodi, i B – 95:5 acetonitril:voda + 0,05% v/v mravlje kiseline. Slijedeći korišteni gradient protokola je: 100% A za 0,7 min; A+B mješavina, profil gradienta 0 – 100% B preko 3,5 min; zadržati na 100% B za 3,5 min; vratiti na 0% B preko 0,3 min. Upotrijebljena je pozitivna i negativna elektrosprej ionizacija.

50 LC/MS Sistem B –A Supelco™ ABZ+, 5cm x 2,1 mm unutarnji dijametar stupca eluciranog otopinom: A -0,1%v/v mravlja kiselina + 0,077% w/v amonijev acetat u vodi, i B – 95:5 acetonitril:voda + 0,05% v/v mravlje kiseline. Slijedeći korišteni gradient protokola je: 0-100% A za 3,5 min; držati na 100% kroz 1,5 min vratiti na 0% B preko 0,50 min. Upotrijebljena je pozitivna i negativna elektrosprej ionizacija.

55 LC/MS sistem C – A Supelco™ ABZ+, 3,3cm x 4,6mm unutarnji promjer stupca eluciranog otopinom: A – 0,1% v/v mravlje kiseline + 10mmol amonij acetata u vodi, i B – 95:5 acetonitril:voda + 0,05% v/v mravlje kiseline. Slijedeći korišteni gradient protokola je: 100% A za 0,7 min; A+B mješavina, profil gradienta 0 –100% preko 3,7 min; zadržano na 100% B za 0,9 min; vraćeno na 0% B preko 0,20 min. Upotrijebljena je pozitivna i negativna elektrosprej ionizacija.

Međuprodukti

Međuprodukt 1: (6R-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il)-metanol.

2-koro-N-(2,2-difeniletil)-2,3-O-(1metiletiliden)-adenozin, [pripravljane 3. po međunarodnoj patentnoj prijavi broj WO 94/17090], (0,20g, 0,384mmol) je dodano u 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etilamin (0,24g, 1,92mmol, generiranog od odgovarajućeg bis-hidroklorida neutralizacijom sa slabim deficijentom čvrstog natrijevog hidroksida u metanolu), i otapalo je uklonjeno evaporacijom. DMSO (0,7ml) je dodan na reziduu iz guste otopine, koja je grijana na 90°C kroz 25 sati. Ohladena reakcija mješavine je purificirana sa stupcem kromatografije na svjetlećoj silici (200:5:1 – 200:10:1, DCM : MeOH : NH₃) da dobijemo nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,226g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 3,97 mins, m/z = 611MH⁺

Međuprodukt 2: (3aS,4S,6R,6aR)-6-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina.

Otopina međuprodukta 1 (0,226g, 0,370mmol) u 1,4 dioksanu (3ml), i vode (1ml) je dodana u kapima u miješajuću grimiznu otopinu kalijevog permanganata (0,292g, 1,85mmol), i kalijevog hidroksida (0,166g, 2,96mmol) u vodi (1ml) na 0°C. Rezultantna otopina je miješana na 0°C kroz 3 sata, i zatim obrađena sa čvrstim natrijevim metilbisulfatom sve dok ne nestane grimizna boja. Rezultantna siva gusta otopina je zakiseljena na pH 3, sa otopinom hidrokloridne kiseline (2N), i proizvod je ekstrahiran u etilacetatu (3x20ml). Organski spoj je ispran sa slanom vodom (20ml), i sušen (MgSO₄), i zatim koncentriran u vakuumu da daje nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,100g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 3,96 mins, m/z = 625 MH⁺

Međuprodukt 3: {2-kloro-9-[6S-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

Diizopropiletamin (0,218ml, 1,214mmol) je dodan u miješajuću otopinu (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilne kiseline [pripravljane 4. iz internacionalne patentne prijave broj WO 94/17090] (0,50g, 0,935mmol), u suhom tetrahidrofuranu (10ml), na 0°C. Pivaloil klorid (0,150ml, 1,214mmol) je dodan u ohladenu miješajuću mješavinu, i to je miješano na 0°C kroz 1 sat. Mješavina je ohladena na -10°C, i N-hidroksi-propionamidin, (0,160g, 1,87mmol) u suhom toluenu je dodan u kapima, i rezultantna otopina je miješana kroz 1 sat. Mješavini je dopušteno da se zagrije na sobnu temperaturu uz miješanje slijedećih 20 sati. Otopina je koncentrirana u vakuumu, zatim azeotropirana sa toluenom (2 x 10 ml). Dobivena rezidua je re-otopljena u toluenu (15ml), i zagrijana na 80°C uz miješanje kroz 1 sat. Jednom ohladena reakcija mješavine je koncentrirana u vakuumu da dobijemo žuto ulje, koje je purificirano na stupcu kromatografije na svjetlećoj silici (35-50%, etil acetat-cikloheksan) da dobijemo nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,430g).

TLC (35% etilacetat – cikloheksan) R_f = 0,58

Međuprodukt 4: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

Otopina međuprodukta 3 (0,375mg, 0,638mmol) u mješavini trifluoroctene kiseline (5,6ml) i vode (1,4ml), miješana je na 5-10°C pod dušikom kroz 8,5 sati, i zatim koncentrirana u vakuumu. Rezidua je azeotropirana sa toluenom (2x), da proizvede nazivni spoj kao kremasto obojenu krutinu (0,340mg).

LC/MS SYSTEM B R_t = 3,36 mins, m/z = 548 MH⁺

Međuprodukt 5: 2-kloro-N-(1-etilpropil)-adenozin

Mješavina 2,6-dikloro-9-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranozil)-9H-purin^{**} (10,1g, 22,6mM), izo-propanol (300ml), K₂CO₃ (5g) i 1-etilpropilamina (2,17g, 24,84mM) je miješana na 20°C kroz 24 sata. Reakcija mješavine je grijana na 54°C kroz 73 sata. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, dodana je voda (50ml), ekstrahirana sa etilnim acetatom (3x80ml), kombinirani ekstrakt je sušen (MgSO₄), dajući nazivni spoj kao kremastu svijetlo smeđu pjenu 89,44g). LC/MS SYSTEM A R_t = 2,66 mins, m/z = 372 MH⁺

^{**} M. J. Robins i B. Uzanski, Canad. J. Chem., 1981, 59(17), 2608

Međuprodukt 6: {6R-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol.

Mješavina međuprodukta 5 (9,3g, 22,6mmol), 2,2-dimetoksipropan (35ml), aceton (250ml) i para-toluensulfonske kiseline (8,1g) je miješana kroz 22 sata na 20°C. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je uzeta u etilnom acetatu (200ml), oprana sa natrijevim bikarbonatom (vodena, saturirana, 3x 70ml). Vodeno pranje je ponovilo ekstrahiranje sa etilnim acetatom (50ml). Kombinirani organski sloj je sušen (MgSO₄) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Rezidua je purificirana sa stupcem kromatografije na svjetlećoj silici (50%, 60% i zatim 70% etilnom acetatu – cikloheksanu) da dobijemo nazivni spoj kao bijelu pjenu (5,67g). TLC SiO₂ (50% etil acetat u cikloheksanu) R_f = 0,17

Međuprodukt 7: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina.

Mješavina međuprodukta 6 (5,431g, 13,2mmol), KBr (0,157g, 1,32mmol), TEMPO, (0,010g, 0,07mmol) u etilnom acetatu (205ml) i saturirana vodena NaHCO₃ (138ml) je snažno miješana kroz 20 min. na 0°C. Mješavina napravljena od natrijevog hipoklorita (13% aktivnog klorida, 7,3ml) čvrstog NaHCO₃ (0,420g) i vode (2ml) je dodana u kapima kroz 5 minuta. Nakon 30 min. više regenta (KBr, TEMPO, natrijev hipoklorit, čvrsti NaHCO₃ i voda u istim kvantitetima kao gore) je dodano. Ovo dodavanje je ponovljeno poslije protekutih narednih 30 min. Sat vremena kasnije reakcijska mješavina je nalijana na vodenu otopinu Na₂SO₃ (28g) u vodi (400ml), dilutirana sa etilnim acetatom (100ml). Mješavina je snažno tresena i organska faza je oprana sa vodom (100ml). Kombinirani vodeni sloj je ohlađen na 0°C i zakiseljen na pH 3 2M hidrokloridnom kiselinom, ekstrahiran sa etilnim acetatom (3 x 200ml), sušen (MgSO₄) i otapalo je uklonjeno u vakuumu ostavljajući nazivni spoj kao bijelu pjenu (5,03g). LC/MS SYSTEM B R_t = 3,25 mins, m/z = 426 MH⁺

Međuprodukt 8: {2-kloro-9-[6S-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aS,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(1-etil-propil)-amin.

Međuprodukt 7 (0,7g, 1,647mmol), u anhidridnom tetrahidrofuranu (12ml) na 0°C je obrađen sa diizopropiltilnaminom (0,372, 2,14mmol), i pivaloil kloridom (0,263, 2,14mmol). Rezultantna otopina je miješana na 0°C kroz 1,5 sati, zatim je ohlađena na (-10°C), i N-hidroksi-propionamidin (0,289g, 3,29mmol) je dodan u tetrahidrofuran (5ml) kroz 15 min. Otopina je miješana na 0-5°C kroz 1 sat, zatim na sobnoj temperaturi kroz 20 sati. Reakcija mješavine je koncentrirana u vakuumu i zatim azeotropirana sa toluenom (2x20ml). Rezidua je otopljena u toluenu (15ml), zatim grijana na 80°C kroz 1 sat. Jednom ohlađena reakcija mješavine je koncentrirana u vakuumu, zatim purificirana sa stupcem kromatografije na svjetlećoj silici (35%, etil acetat-cikloheksan) da dobijemo nazivni spoj kao čisto ulje (0,780g). TLC SiO₂ (30% etil acetat u cikloheksanu) R_f = 0,26. LC/MS SYSTEM B R_t = 3,53 mins, m/z = 478 MH⁺

Međuprodukt 9: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

Međuprodukt 8 (0,78g, 1,63mmol) u trifluorocenoj kiselini / voda (10:1, 5ml), je miješan na 0°C kroz 4,5 sati. Mješavina je koncentrirana u vakuumu, azeotropirana sa toluenom (3 x 10ml), dajući tako nazivni spoj kao ružičastu krutinu (0,75g). LC/MS SYSTEM B R_t = 3,05 mins, m/z = 438 MH⁺

Međuprodukt 10: {2-kloro-9-[2,2-dimetil-6S-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(1-etil-propil)-amin.

Međuprodukt 7 (0,7g, 1,647mmol), u anhidridnom tetrahidrofuranu (12ml) na 0°C je obrađen sa diizopropiltilaminom (0,372ml, 2,14mmol), i pivaloil klorid (0,263ml, 2,14mmol). Rezultantna otopina je miješana 1,5 sati na 0°C, a zatim je ohlađena na (-10°C), i N-hidroksi-actetamidin (0,244g, 3,29mmol) je dodan u tetrahidrofuran (5ml) kroz 15 min. Otopina je miješana na 0-5°C, zatim na sobnoj temperaturi kroz 20 sati. Reakcijska mješavina je koncentrirana u vakuumu i zatim azeotropirana sa toluenom (2x 20ml). Rezidua je otopljena u toluenu (15ml), zatim grijana na 80°C kroz 1 sat. Jednom ohlađena otopina je koncentrirana u vakuumu, zatim purificirana sa stupcem kromatografije na svjetlećoj silici (35% etil acetat – cikloheksan) da dobijemo nazivni spoj kao čisto ulje (0,762g). TLC SiO₂ (30% etil acetat u cikloheksanu) R_f = 0,24. LC/MS SYSTEM B R_t = 3,41 mins, m/z = 464 MH⁺

Međuprodukt 11: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

Međuprodukt 10 (0,76g, 1,64mmol) u trifluorocetnoj kiselini / voda (10:1), (5ml), je miješan na 0°C kroz 4,5 sati. Mješavina je koncentrirana u vakuumu, azeotropirana sa toluenom (3 x 10ml), da dobijemo nazivni spoj kao tamno ružičastu krutinu (0,692g). LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,92$ mins, $m/z = 424$ MH⁺

Međuprodukt 12: 2-kloroadenozin

Mlaz amonijaka u mjehurićima je propušten kroz anhidridni metanol (25ml) kroz 30 min. na 0°C. Otopina je dodana mješavini 2,6-dikloro-9-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranozil)-9H-purina ** (2,000g, 4,5mmol) u suhom toluenu (5ml) i dopušteno joj je zagrijavanje na 20°C kroz 24 sata. Više amonijaka u mjehurićima je propušteno kroz otopinu poslije narednih 6 sati i subsekventno poslije slijedećih 20 sati. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je purificirana na stupcu kromatografa sa svjetlećom silikom (čisti etil acetat) da daje nazivni spoj kao bijelu krutinu 81,152g). TLC SiO₂ (čisti etil acetat) Rf = 0,15

** M. J. Robins i B. Uzanski, Canad. J. Chem., 1981, 59(17), 2608

Međuprodukt 13: [6R-(6-amino-2-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-metanol

U miješanu otopinu međuprodukta 12 (0,700g, 2,3mmol) u acetonu (70ml) je dodano 2,2-dimetoksiopropanu (1,70m, 13,8mmol) i para-toluensulfonskoj kiselini (0,438g, 2,3mmol) i reakcija mješavine je miješana preko noći na 20°C. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i uzeto je iz etilnog acetata (150ml). Suspenzija je protresena sa natrijevim bikarbonatom (vodenom, saturiranom, 3 x 50ml) i vodom. Vodeno pranje je ponovno ekstrahirano sa etilnim acetatom (50ml). Kombinirani organski sloj je sušen (MgSO₄) i otapalo je uklonjeno u vakuumu dajući tako nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,651g). TLC SiO₂ (čisti etil acetat) Rf = 0,33

Međuprodukt 14: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-amino-2-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina.

Otopina međuprodukta 13 (0,400g, 1,2mmol) u 1,4-dioksanu (12ml) i vode (4ml) je dodana u kapima kroz 20 min. u miješajuću otopinu KMnO₄ (0,924g, 5,8mmol) i kalijevog hidroksida (0,524g, 9,4mmol) u vodi (4ml) na 0°C. Mješavina je mješana na 0°C kroz daljnja 3 sata. Čvrsti natrijev metabisulfit je dodan da uništi grimiznu boju i zatim je sve to zakiseljeno na pH 3 sa 2N HCl. Mješavina je ekstrahirana sa etilnim acetatom (3 x 50ml), kombinirana organska otopina je oprana sa slanom vodom, sušena (MgSO₄), otapalo je uklonjeno u vakuumu dajući tako nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,316g). TLC SiO₂ (čisti etil acetat) Rf = 0,10

Međuprodukt 15: 2-kloro-9-[2,2-dimetil-6S-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-ilamin

Međuprodukt 14 (0,400g), diizopropiletilamin (0,154ml) u tetrahidrofuranu (10ml) je miješan kroz 15 min. pod dušikom na sobnoj temperaturi i zatim ohlađen na 0°C. Pivaliolklorid (0,18ml) je dodan i mješavina je miješana na 0°C kroz 1 sat. Mješavina je obrađena sa N-hidroksi-acetamidinom (0,196g), miješana na 0°C kroz 1 sat, zatim joj je omogućeno da se zagrije na sobnu temperaturu preko noći. Reakcija mješavine je koncentrirana u vakuumu, toluen (20ml) je dodan i mješavina je zagrijana na 80°C kroz 3 sata. Ohlađena mješavina je evaporirana u vakuumu. Purifikacija sa stupcem kromatografije na svjetloćoj silici elucirana sa [diklorometan:etanol: 880 amonijak (100:8:1)] opskrbljujući nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,328g). TLC SiO₂ (diklorometan: etanol : 880 NH₃ 100:8:1) Rf = 0,47

Međuprodukt 16: 2-kloro-9-[6S-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-ilamin

Međuprodukt 14 (0,500g), diizopropiletilamin (0,318ml) u tetrahidrofuranu (10ml) je ohlađen na 0°C i miješan kroz 15 min. pod dušikom.. Pivaliolklorid (0,225ml) je dodan i mješavina je miješana na 0°C kroz 1 sat. Mješavina je obrađena sa N-hidroksi-propioamidinom (0,246g) u tetrahidrofuranu (2ml), miješana na 0°C kroz 1 sat, zatim joj je omogućeno da se zagrije na sobnu temperaturu preko noći. Ohlađena mješavina je evaporirana u vakuumu. Purifikacija sa stupcem kromatografije na svjetloćoj silici elucirana sa diklorometan:etanol: 880 amonijak (100:8:1)] opskrbljujući nazivni spoj kao tamno žutu pjenu (0,389g). TLC SiO₂ (diklorometan: etanol : 880 NH₃ 100:8:1) Rf = 0,5

Međuprodukt 17: (2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-kloro-purin-9-il)-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol acetat

Međuprodukt 15 (0,488g) u octenoj kiselini (20ml) i vodi (5ml) je grijan na 100°C kroz 16 sati. Ohlađena reakcija mješavine je evaporirana u vakuumu dajući tako nazivni spoj kao smeđe ulje (0,537g). TLC SiO₂ (diklorometan: etanol : 880 NH₃ 100:8:1) Rf = 0,14

Međuprodukt 18: (2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-kloro-purin-9-il)-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol acetat

Međuprodukt 16 (0,381g) u octenoj kiselini (15ml) i vodi (3ml) je grijan na 100°C kroz 4,5 sata, zatim na 119°C kroz 3 sata. Više octene kiseline (5ml) i vode (1ml) je dodano i reakcija mješavine je grijana na 119°C kroz 8 sati. Ohlađena reakcija mješavine je evaporirana u vakuumu opskrbljujući tako nazivni spoj kao svijetlo smeđu krutinu (0,410g). TLC SiO₂ (diklorometan: etanol : 880 NH₃ 100:8:1) R_f = 0,14

Međuprodukt 19: [6R-(6-amino-2-feniletilamino-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-metanol

Otopina međuprodukta 13 (10,0g, 19,5mmol) i feniletilamina (12,2ml, 97,3mmol) je grijana na 110°C kroz 7 sati. Reakcija mješavine je dilutirana sa etilnim acetatom (400ml), oprana sa 1M HCl. Vodeni sloj je uklonjen sa etil acetatom (3 x 200ml) i kombinirani organski ekstrakt je sušen (MgSO₄), otapalo je uklonjeno u vakuumu i purificirano sa stupcem kromatografije na svjetlećoj silici elucirano sa 5% metanolom u diklorometanu dajući tako nazivni spoj kao smeđe ulje (7,61g)

TLC SiO₂ (diklorometan: metanol, 10:1) R_f = 0,28

Međuprodukt 20: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-amino-2-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina.

Otopina međuprodukta 19 (4,0g, 9,38mmol) u 1,4-dioksanu (54ml) i vode (13,3ml) je dodana u kapima kroz 30 min. u miješajuću otopinu KMnO₄ (7,5g, 46,9mmol) i kalijevog hidroksida (4,24g, 75mmol) u vodi (84ml) na 0°C. Mješavina je mješana kroz slijedećih 1 sat na 0°C. Višak KMnO₄ je uništen sa jednakim dijelom čvrstog natrijevog metabisulfita, otopina je filtrirana kroz Celite uložak i oprana nadalje sa 1,4-doiksanom. Filtrat je koncentriran u vakuumu na volumen od 20ml, zakiseljen sa koncentriranom HCl. Čvrsta forma je filtrirana i sušena preko P₂O₅ dajući tako nazivni spoj kao bijelu krutinu (2,25g).

TLC SiO₂ (diklorometan: metanol, 5:1) R_f = 0,44

Međuprodukt 21: 2-feniletilamino-9-[6S-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-ilamin

U međuprodukt 20 (0,500g, 1,14mmol) u DME (10ml) je dodan N-hidroksi-acetamidin (0,168g, 2,228mmol) i EEDQ (0,654g, 2,28mmol) i to je grijano do refluksa kroz 2 sata. Nadalje N-hidroksi-acetamidin (0,168g, 2,28mmol) i EEDQ (0,654g, 2,28mmol) su dodani i reakcija je grijana do refluksa kroz 4 dana, otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je purificirana stupcem kromatografije na svjetlećoj silici eluciranim sa 5% metanolom u etilnom acetatu dajući tako nazivni spoj kao žuta pjena (0,256g).

TLC SiO₂ (etil acetat: metanol, 19:1) R_f = 0,33

Međuprodukt 22: {2-kloro-9-[2,2-dimetil-6R-(3-propil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-(3aS,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4S-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin

Diizopropiletilamin (0,181ml, 1,04mmol) je dodan u miješajuću mješavinu (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilne kiseline [pripravljane 4. internacionalne patentne prijave broj WO 94/17090], (0,428g, 0,8mmol) u suhom tetrahidrofuranu (8ml), na 0°C. Pivaloil klorid (0,128ml, 1,04mmol) je dodan u ohlađenu mješavinu, i to je miješano na 0°C kroz 1 sat. N-hidroksi-butiramidin, (0,163g 1,6mmol) u suhom tetrahidrofuranu (7ml) je dodan u kapima, preko 10 min., i rezultanta otopine je miješana 1 sat na 0°C. Mješavini je dozvoljeno da se zagrije na sobnu temperaturu i miješana je narednih 20 sati. Otopina je koncentrirana u vakuumu, zatim azeotropirana sa toluenom (2 x 10ml). Žuta rezidua je re-otopljena u toluenu (15ml), i grijana na 80°C sa miješanjem kroz 1 sat. Jednom ohlađena mješavina je koncentrirana u vakuumu i zatim purificirana stupcem kromatografije na svjetlećoj silici (40% etilacetata-cikloheksana) da daje nazivni spoj kao čisto ulje (0,392g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 5,27 mins, m/z = 602 MH⁺

Međuprodukt 23: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-propil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol acetat

Otopina međuprodukta 22 (0,392g, 0,652mmol) u mješavini octene kiseline (10ml) i vode (2,5ml), miješana je na 100°C pod dušikom kroz 26 sati, zatim je koncentrirana u vakuumu. Rezidua je azeotropirana sa toluenom (2x 10ml), da proizvede nazivni spoj kao bež pjenu (0,355g).

LC/MS SYSTEM B R_t = 3,41 mins, m/z = 562 MH⁺

Međuprodukt 24: {2-kloro-9-[2,2-dimetil-6S-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin

Diizopropiletilamin (0,036ml, 0,364mmol) je dodan u miješajuću mješavinu (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina [pripravljane 4. u internacionalnoj patentnoj prijavi broj WO 94/17090], (0,15g, 0,28mmol), u suhom tetrahydrofuranu (4ml), na 0°C. Pivaloil klorid (0,045ml, 0,364mmol) je dodan u ohlađenu miješanu mješavinu, i to je miješano na 0°C kroz 1,5 sat. N-hidroksi-acetamidin, (0,042g 0,56mmol) je dodan u jednakim dijelovima kroz 10 min, i rezultanta mješavine je miješana kroz 1 sat na 0°C. Mješavini je dozvoljeno da se zagrije na sobnu temperaturu i miješana je narednih 20 sati. Otopina je koncentrirana u vakuumu, zatim azeotropirana sa toluenom (2 x 10ml). Žuta rezidua je re-otopljena u toluenu (7ml), i grijana na 80°C sa miješanjem kroz 1 sat. Jednom ohlađena mješavina je koncentrirana u vakuumu dajući nazivni spoj kao žuto ulje (0,146g).

LC/MS SYSTEM B $R_t = 3,58$ mins, $m/z = 574$ MH⁺

Međuprodukt 25: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol acetat

Otopina međuprodukta 24 (0,146g, 0,255mmol) u mješavini octene kiseline (10ml) i vode (2,5ml), miješana je na 100°C pod dušikom kroz 37 sati, zatim je koncentrirana u vakuumu. Rezidua je azeotropirana sa toluenom (2x 10ml), da proizvede nazivni spoj kao žutu krutinu (0,132g).

LC/MS SYSTEM B $R_t = 3,23$ mins, $m/z = 534$ MH⁺

Međuprodukt 26: {2-kloro-9-[6S-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(1-etil-propil)-amin

Međuprodukt 7 (2,13g, 5mmol) otopljen u tetrahydrofuranu (33ml) pod dušikom je ohlađen na 5 °C, N,N-dizopropiletilamin (1,9ml, 11mmol) i trimetilacetil klorid (0,67ml, 5,5mmol) je dodan i mješavini je dozvoljeno da se zagrije na sobnu temperaturu kroz 1 sat. Nakon hlađenja na 5°C N-hidroksi-ciklopropankarboksamidin** (0,61g, 6mmol) je dodan i reakcija mješavine je miješana kroz 16 sati uz dozvoljeno zagrijavanje do sobne temperature. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je otopljena u toluenu (100ml) i grijana do refluksa (120°C) pod dušikom kroz 24 sata. Toluenu je uklonjen u vakuumu i proizvod je purificiran sa Solid Phase Extraction koristeći Varian Mega Bonded Elut patrone (10g SiO₂) eluciran sa etilnim acetatom / cikloheksan (1:2) dajući nazivni spoj kao žutu gumu (2,170g).

LC/MS SYSTEM A $R_t = 4,80$ mins, $m/z = 490$ MH⁺

** W. J. Fanshawe, V. J. Bauer, S. R. Safir, D. A. Blickens i S. J. Riggi, J. Med. Chem., 1969, 12, 381

Međuprodukt 27: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol

Međuprodukt 26 (2,1g, 4,5mmol) je otopljen u trifluorocetnoj kiselini / vodi (9:1, 25ml) na 0°C pod dušikom sa miješanjem kroz 6 sati, i ostavljen u frižideru (4°C) kroz 16 sati. Mješavina je koncentrirana u vakuumu i polako nalijevana na saturiranu otopinu natrijevog bikarbonata (150ml), ekstrahirana sa diklorometanom (3x 50ml), opranim sa slanom vodom, sušen sa natrijevim sulfatom, filtriran i koncentriran da daje nazivni spoj kao žuto-bijelu krutinu (2g).

LC/MS SYSTEM B $R_t = 3,22$ mins, $m/z = 450$ MH⁺

Međuprodukt 28: {6R-(2-kloro-6-feniletilamino-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol

Mješavina octene kiseline 4R-acetoksi-5R-acetoksimetil-2R-(2,6-dikloro-purin-9-il)-tetrahydro-furan-3R-il ester** (0,1g, 0,224mmol), 2-feniletilamin (0,034ml, 0,27mmol) i di-izopropiletilamin (0,047ml, 0,27mmol) u izopropanolu (2ml) je grijana na 52°C kroz 17,5 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti-vial™). Reakcija je zatim diluirana sa metanolom (1ml). Otopina natrijevog metoksida 25 težinskih % u metanolu, (0,077ml, 0,336mmol) je dodana i miješana kroz 3,5 sati na sobnoj temperaturi. Octena kiselina (0,2ml) je zatim dodana u reakciju mješavine. Uklanjena ispariva tvar dala je reziduu koja je otopljena u acetonu (2,5ml) i obrađena sa 2,2-dimetoksiopropanom (0,35ml) i paratoluen sulfonskom kiselinom (0,081g). Više reagenata je dodano kod 66 sati [aceton (3ml) i 2,2-dimetoksiopropan (0,35ml)] i 90 sat [paratoluen sulfonska kiselina (81mg)]. Poslije slijedećih 21 sat reakcija mješavine je evaporirana pod jakim mlazom zraka. Rezultanta mješavine je miješana sa saturiranim vodenim natrijevim karbonatom (4ml) kroz 10 min., ekstrahirana sa etilnim acetatom (3x3ml), sušena (MgSO₄) i evaporirana u vakuumu dajući tako nazivni spoj kao svijetlo smeđu gumu (0,118g).

LC/MS SYSTEM A $R_t = 4,50$ mins, $m/z = 446$ MH⁺ za C₂₁H₂₄³⁵CIN₅O₄.

** M. J. Robins i B. Uzanski, Canad. J. Chem., 1981, 59(17), 2608

Međuprodukt 29: {6R-(2-kloro-6-(2-cikloheksil-etilamino)-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol.

Međuprodukt 29 je pripremljen na analogni način kao međuprodukt 28 koristeći 2-cikloheksiletilamin (0,034g, 0,27mmol). Nazivni spoj je dobiven kao svijetlo smeđa pjena (0,116g).

LC/MS SYSTEM A $R_t = 4,93$ mins, $m/z = 452$ MH⁺ za C₂₁H₃₀³⁵CIN₅O₄.

Međuprodukt 30: {6R-[2-kloro-6-(3,3-dimetil-butilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol.

Međuprodukt 30 je pripremljen na analogni način kao međuprodukt 28 koristeći 3,3-dimetilbutilamin (0,036g, 0,27mmol). Nazivni spoj je dobiven kao bijela krutina (0,111g) u 88% čistoći.

LC/MS SYSTEM A $R_t = 4,93$ mins, $m/z = 452$ MH⁺ za C₂₁H₃₀³⁵CIN₅O₄.

Međuprodukt 31: {6R-(6-fenetilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol.

Mješavina međuprodukta 28 (0,118g, 0,265mmol) i 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etilamin (0,168g, 1,344mmol) generirana od odgovarajućeg bis-hidroklorida neutralizacijom sa slabim deficitom čvrstog natrijevog hidroksida u metanolu) u mješavini di-izopropiletilamina (0,3ml) i DMSO (0,3ml) je grijana u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti-vial™) kroz 20 sati na 104°C. Ohlađena reakcija mješavine je diluirana sa vodenim natrijevim hidrksidom (0,5M, 5ml), ekstrahirana sa diklorometanom (4x5ml). Kombinirani ekstrakt je filtriran kroz Varian Mega Bond Elut patrone (5g Si, 20ml veličina), elucirana sa diklormetanom, 50% EtOAc-cikloheksanom, EtOAc i zatim 10% MeOH-EtOAc. Frakcija sadrži željeni proizvod koji kombiniran i evaporiran u vakuumu daje nazivni spoj kao čistu gumu (0,107g).

TLC (10% MeOH-EtOAc, vizualiziran sa UV svjetlom) $R_f = 0,13$.

Međuprodukt 32: {6R-{6-(2-cikloheksil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol.

Međuprodukt 32 je pripremljen na analogni način kao međuprodukt 31 koristeći međuprodukt 29 (0,116g, 0,257mmol). Nazivni spoj je dobiven kao čista guma (0,09g).

TLC (10% MeOH-EtOAc, vizualiziran sa UV svjetlom) $R_f = 0,13$.

Međuprodukt 33: {6R-{6-(3,3-dimetil-butilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol.

Međuprodukt 33 je pripremljen na analogni način kao međuprodukt 31 koristeći međuprodukt 30 (0,111g, 0,261mmol). Nazivni spoj je dobiven kao čista guma (0,097g).

TLC (10% MeOH-EtOAc, vizualiziran sa UV svjetlom) $R_f = 0,13$.

Međuprodukt 34: (3aS,4S,6R,6aR)-6-{6-fenetilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina

U miješanu mješavinu kalijevog hidroksida (0,1g) i kalijevog permanganata (0,158, 1mmol) u vodi (1ml) na 0°C, otopina međuprodukta 31 (0,107g, 0,2mmol) u dioksanu (1,6ml) je dodana u kapima kroz 5 min. Mješavina je miješana u ledenoj vodenoj kupki kroz 4 sata. Čvrsti natrijev metabisulfit je dodan dok sva grimizna boja nije nestala. Mješavina je filtrirana kroz kratki i komprimirani uložak Harbourlite. Rezultanta vodene otopine je pažljivo zakiseljena na pH 3 – 4 sa 2M vodenom hidrokloridnom kiselinom i oprana sa EtOAc (3x5ml). Rezultantna vodena otopina je suho-smrznuta da dobijemo bijelu krutinu koja je ekstrahirana sa metanolom (3ml zatim 2x1ml) da dobijemo nazivni proizvod kao kremasto bijelu krutinu (0,084g).

LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,43$ mins, $m/z = 549$ MH⁺

Međuprodukt 35: (3aS,4S,6R,6aR)-6-{6-(2-cikloheksil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina

Međuprodukt 35 je pripremljen na analogni način kao međuprodukt 34 koristeći međuprodukt 32 (0,09g, 0,17mmol). Nazivni spoj je dobiven kao kremasto bijela krutina (0,081g).

LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,61$ mins, $m/z = 555$ MH⁺

Međuprodukt 36: (3aS,4S,6R,6aR)-6-{6-(3,3-dimetil-butilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina

Kalijev hidroksid (0,09g, 1,52mmol) je smrvljen i otopljen u vodi (0,5ml) sa miješanjem. Kalijev permanganat (0,158g, 0,95mmol) je dodan sa miješanjem i mješavina je ohlađena na 0°C i u to je dodan međuprodukt 33 (0,097g, 0,19mmol) otopljen u 1,4-dioksanu (1,6ml) i vodi (0,5ml), i pothlađen na 0°C. Reakcija mješavine je miješana kroz 3 sata na 0°C i zatim obrađena sa čvrstim natrijevim metabisulfitom (0,15g) sve dok grimizna boja nije nestala. Neotpljeni dio je filtriran kroz uložak Harbourlite ispran sa vodom (10ml). Vodena mješavina je ekstrahirana sa diklormetanom (2x20ml). Kombinirani organski spoj je koncentriran u vakuumu da daje nazivni spoj kao žuto ulje (0,064g).

LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,44$ mins, $m/z = 529$ MH⁺

Međuprodukt 37: 2-(piridin-2-ilamino)-etilamin

2-bromopiridin (10,00g, 63,3mmol) je dodan u kapima u 1,2-diaminoetan (76,00g, 126,6mmol) pod dušikom na 20°C sa miješanjem. Reakcija mješavine je miješana na 20°C kroz 4 sata i zatim pod refluksom slijedećih 24 sata. Reakcija mješavine je koncentrirana u vakuumu i purificirana stupcem kromatografije na svjetlećoj silici eluciranoj sa diklorometanom, etanolom i amonijakom (30:81) dajući nazivni spoj kao crveno ulje (1,23g).

TLC SiO₂, (diklorometan, etanol, amonijak; 30:8:1) $R_f = 0,14$

Maseni spektrum m/z 138 (MH⁺ za C₇H₁₁N₃).

Međuprodukt 38: N-hidroksi-propionamidin

Mješavina propionitrila (20ml, 280mmol), kalijevog karbonata (78g, 560mmol) i hidroksilamin hidroklorida (19,000g 280mmol) u etanolu (400ml) je miješana na sobnoj temperaturi kroz 15 min i polako zagrijavana do refluksa kroz 1 sat i refluksirana kroz 7 sati. Ohlađena mješavina je filtrirana kroz pomoćni Harbolite filter, isprana sa etanolom (100ml).

Otapalo je evaporirano u vakuumu i rezidua je azeotropirana sa toluenom (3x100ml) dajući nazivni spoj kao svijetlo obojeno ulje (17g)

TLC SiO₂ (5% metanol / kloroform / 1% amonijak) $R_f = 0,21$

Međuprodukt 39: 3-etil-5-(6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il)-[1,2,4]oksadiazol

Mješavina (3aS,4S,6R,6aR)-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiseline, pripravljena je slijedeći metodu međuprodukta 1 u internacionalnoj patentnoj prijavi broj WO98/28319, (14,800g, 68mmol), 1-hidroksibenzotriazol (9,200g, 68mmol), i 1(3-dimetilaminopropil)-3-etil karbodimid hidroklorid (13,000g, 68mmol) u DMF (200ml) je miješano na sobnoj temperaturi preko noći. Međuprodukt 38 (6,000g, 68mmol) u DMF (10ml) je dodan i mješavina je grijana na 70°C preko noći. Nakon hlađenja otapalo je uklonjeno u vakuumu. Rezidua je uzeta u etilnom acetatu (100ml) i isprana sa 10% citronskom kiselinom (2x100ml), vodom (1x100ml) i organski sloj je sušen (MgSO₄) i evaporiran u vakuumu dajući nazivni spoj kao bezbojnu gumu (17,00g).

LC/MS SYSTEM C $R_t = 1,77$ mins, $m/z = 271$ MH⁺

Međuprodukt 40: Ester octene kiseline 4S-acetoksi-2R-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5S-metoksi-tetrahidro-furan-3R-il

Mješavina međuprodukta 39 (17g, 62mmol) i koncentrirane hidrokloridne kiseline (3ml) u metanolu (200ml) je grijana do refluksa preko noći. Ohlađena mješavina je evaporirana u vakuumu na 50% volumena, i piridin (50ml) je dodan. Mješavina je zatim evaporirana u vakuumu na aproksimativno 25% od originalnog volumena. Naknadni piridin (100ml) je dodan i mješavina je evaporirana u vakuumu. Rezidua je uzeta iz anhidridnog piridina (150ml) i obrađena sa octenim anhidridom (50ml, u suvišku) i nakon toga s DMAP (0,38g 3mmol). Mješavina je miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Mješavina je evaporirana, rezidua je uzeta iz etilnog acetata (200ml) i isprana sa 10% citronskom kiselinom (2x100ml), vodom (100ml), sušena (MgSO₄) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Za purifikaciju je upotrijebljen stupac kromatografije sa Biotage stupcem (3x90g, SiO₂) eluciran sa 30% cikloheksanom, etilni acetat opskrbljuje nazivni spoj kao bezbojna krutina (17,500g).

TLC SiO₂ 850% cikloheksan / etil acetat) $R_f = 0,52$

Međuprodukt 41: Ester octene kiseline 4S-acetoksi-2R-(2,6-dikloro-purin-9-il)-5S-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3R-il

Mješavina 2,6-diklorpurina (0,829g, 4,3mmol) u 1,1,1,3,3,3,heksametil-disilazanu (5ml) je grijana do refluksa preko noći, zatim je otapalo uklonjeno u vakuumu. Dobivena rezidua je azeotropirana sa anhidridnim toluenom (3x5ml). Rezidua u anhidridnom acetonitrilu (2ml) je dodana međuproduktu 40 (0,500g, 1,6mmol) i DBU (0,65ml, 4,3mmol). Mješavina je ohlađena na 0°C i TMSOTf (0,9ml, 4,8mmol) je dodan. Mješavini je dozvoljeno da se zagrije na sobnu temperaturu, i grije do refluksa preko noći dajući duboko crvenu obojanu otopinu. Ohlađena mješavina je nalijana u saturiranu otopinu bikarbonata (5ml) i ekstrahirana sa etilnim acetatom (3x10ml). Kombinirani organski sloj je opran sa vodom (20ml), sušen (MgSO₄) i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Dobivena rezidua je purificirana upotrebom stupca kromatografije sa Biotage stupcem (8g, SiO₂) elucirana sa 60% cikloheksanom, etilni acetat je dao nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,599g).

LC/MS SYSTEM C $R_t = 3,32$ mins, $m/z = 472$ MH⁺

Međuprodukt 42: Ester octene kiseline 4S-acetoksi-2R-[6-azido-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5S-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3R-il

Ohlađenoj mješavini međuprodukta 41 (0,600g, 1,27mmol) u anhidridnom DMF na -10 do -15°C je dodan natrijev azid (0,088g, 1,35mmol). Mješavina je miješana na -10°C kroz 2 sata i 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenil propanol (0,388g, 2,8mmol) u anhidridnom DMF (1ml) je dodan. Mješavini je omogućeno da se zagrije na sobnu temperaturu i miješa preko noći. Voda (15ml) je dodana i mješavina je ekstrahirana sa etilnim acetatom (3x15ml). Kombinirana organska faza je sušena

(MgSO₄) i evaporirana u vakuumu. Za purifikaciju je upotrijebljen svijetleći stupac kromatografije sa Biotage stupcem (8g, SiO₂) eluciran sa 30% cikloheksanom, etilnim acetatom, opskrbljujući nazivni spoj kao bezbojnu gumu (0,450g). LC/MS SYSTEM C R_t = 3,25 mins, m/z = 593 MH⁺

- 5 Meduprodukt 43: Ester octene kiseline 4S-acetoksi-2R-[6-amino-2-(1S-hidroksi metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5S-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3R-il
Mješavina meduprodukta 42 (0,440g, 0,74mmol) i trifenilfosfina (0,220g, 0,84mmol) u tetrahidrofuranu (5ml) je miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Otapalo je evaporirano u vakuumu. Za purifikaciju je upotrijebljen Autoprep. HPLC dajući nazivni spoj kao zatvoreno-bijelu krutinu (0,410g).
10 LC/MS SYSTEM C R_t = 2,77 mins, m/z = 567 MH⁺

Primjeri

- 15 Primjer 1: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol bis (trifluoroacetat)
Otopina meduprodukta 2 (0,050g, 0,08mmol) u 1,4-dioksanu (2ml) je obrađena sa EEDQ (0,024g, 0,096mmol), i N-hidroksi-acetamidinom (0,012g, 0,16mmol): Rezultanta mješavine je grijana na 103°C sa miješanjem kroz 6 dana. Otopina je koncentrirana u vakuumu dajući žuto ulje. Ohlađena otopina trifluoroctene kiseline (0,9ml) i vode (0,1ml), dodana je žutom ulju. Rezultantna otopina je miješana na 0°C kroz 6 sati, zatim koncentrirana u vakuumu, i azeotropirana sa toluenom (3x). Purifikacijom sa pripravljačem HPLC (30-70% acetonitrila u vodi) daje nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,006g).
20 LC/MS SYSTEM A R_t = 3,98 mins, m/z = 623 MH⁺

- 25 Primjer 2: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol bis (trifluoroacetat)
Primjer 2 je pripremljen na analogni način kao primjer 1 koristeći N-hidroksi-propionamidin (0,014g, 0,16mmol). Otopina meduprodukta 2 (0,050g, 0,08mmol) u 1,4-dioksanu (2ml) je obrađena sa EEDQ (0,024g, 0,096mmol), i N-hidroksi-propionamidinom (0,014g, 0,16mmol). Rezultantna mješavina je grijana na 103°C sa miješanjem kroz 6 dana. Otopina je koncentrirana u vakuumu dajući žuto ulje. Ohlađena otopina trifluoroctene kiseline (0,9ml) i vode (0,1ml), dodana je žutom ulju. Rezultantna otopina je miješana na 0°C kroz 6 sati, zatim koncentrirana u vakuumu, i azeotropirana sa toluenom (3x). Purifikacijom sa pripravljačem HPLC (30-70% acetonitrila u vodi) daje nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,012g).
30 LC/MS SYSTEM A R_t = 4,02 mins, m/z = 637 MH⁺

- 35 Primjer 3: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format
Mješavina meduprodukta 4 (0,034g, 0,062mmol), (3R)-(+ -3-aminopirrolidin) (0,030ml, 0,311mmol) i DMSO (0,03ml), u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti-vialTM) je grijana na 80°C kroz 28 sati. Rezultantni sirov proizvod je purificiran sa autoprep. HPLC dajući nazivni spoj nakon smrznutog sušenja kao bijelu krutinu (0,017g).
40 LC/MS SYSTEM A R_t = 3,65 mins, m/z = 598 MH⁺

- Primjer 4: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat
Primjer 4 je formiran na analogni način kao primjer 3 koristeći *trans*-1,4,-diaminocikloheksan (0,035g, 0,311mmol).
45 Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao bijela krutina (0,013g).
LC/MS SYSTEM B R_t = 2,58 mins, m/z = 626 MH⁺

- Primjer 5: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format
50 Primjer 5 je formiran na analogni način kao primjer 3 koristeći (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (0,032g, 0,311mmol), i zagrijavajući reakciju mješavine kroz 3 dana na 80-95°C. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao bijela krutina (0,05g).
LC/MS SYSTEM B R_t = 3,16 mins, m/z = 615 MH⁺

- 55 Primjer 6: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format
Meduprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i 4-(2-aminoetil)morfolin (0,107ml, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C kroz 26 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM), drugi dio od 4-(2-aminoetil)morfolina (0,053ml, 0,407mmol) je dodan nakon prvih 20 sati. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj nakon smrznutog sušenja kao smeđu krutinu (0,059g).
60

LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,19$ mins, $m/z = 517$ MH⁺

Primjer 7: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-amino-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol bis (trifluoroacetat)

- 5 Međuprodukt 17 (0,048g), 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamin (0,06g) u DMSO (0,05ml) su grijani u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) na 90°C kroz 20 sati. Sirovi materijal je dvaput purificiran na autoprep. HPLC i zatim sa pripravljačem HPLC (10-60% acetonitril preko 22min.), otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je smrznuto-sušena dajući nazivni spoj kao smeđu krutinu (0,007g).
LC/MS SYSTEM A $R_t = 1,8$ mins, $m/z = 443$ (MH⁺)

10 Primjer 8: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

- 15 Međuprodukt 18 (0,041g), 2-(2-aminoetil)piridin (0,06ml), DMSO (0,05ml), su grijani u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) na 90°C kroz 16 sati. Uzorak je purificiran na autoprep. HPLC. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je smrznuto-sušena dajući nazivni spoj kao smeđu krutinu (0,011g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 1,92$ mins, $m/z = 454$ (MH⁺)

Primjer 9: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- 20 Međuprodukt 18 (0,041g), (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (0,06ml), DMSO (0,05ml), su grijani u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) na 90°C kroz 32 sata, zatim na 110°C kroz 16 sati. Uzorak je purificiran dvaput na autoprep. HPLC. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je smrznuto-sušena dajući nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,003g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,36$ mins, $m/z = 483$ (MH⁺)

25 Primjer 9 (alternativna procedura): 2R-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- Mješavina međuprodukta 43 (0,160g, 0,28mmol) i kalijevog cijanida (0,009g, 0,14mmol) u metanolu (3ml) je miješana na sobnoj temperaturi kroz 30 min. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je purificirana koristeći autoprep. HPLC opskrbujući nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,050g).
30 LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,35$ mins, $m/z = 483$ MH⁺

Primjer 10: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-amino-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

- 35 Međuprodukt 18 (0,041g), 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamin (0,06g), DMSO (0,05ml), su grijani u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) na 90°C kroz 32 sata, zatim na 110°C kroz 16 sati. Uzorak je purificiran na autoprep. HPLC, otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je smrznuto-sušena dajući nazivni spoj kao smeđu krutinu (0,014g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 1,88$ mins, $m/z = 457$ (MH⁺)

40 Primjer 11: (2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-ciklopentilamino-purin-9-il)-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- Međuprodukt 17 (0,048g), ciklopentilamin (0,06g), DMSO (0,05ml) su grijani u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) na 90°C kroz 20 sati. Sirovi materijal je purificiran na autoprep. HPLC, otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je smrznuto-sušena dajući nazivni spoj kao žuta krutinu (0,006g).
LC/MS SYSTEM A $R_t = 2,2$ mins, $m/z = 403$ (MH⁺)

45 Primjer 12: (2R,3R,4S,5S)-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- Međuprodukt 17 (0,048g), (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (0,06g) u DMSO (0,05ml) su grijani u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) na 90°C kroz 20 sati. Sirovi materijal je purificiran dvaput na autoprep. HPLC, otapalo je uklonjeno u vakuumu i rezidua je smrznuto-sušena dajući nazivni spoj kao bijelu krutinu (0,002g).
50 LC/MS SYSTEM A $R_t = 2,24$ mins, $m/z = 469$ (MH⁺)

Primjer 13: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-6-(1-etil-propilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-terahidro-furan-3,4-diol format

- 55 Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamin (0,101g, 0,807mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 85-100°C pod dušikom kroz 8 dana, drugi dio od 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (0,101g, 0,807mmol) je dodan nakon prvih 5 dana. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao kremastu krutinu (0,010g).
LC/MS SYSTEM A $R_t = 3,36$ mins, $m/z = 526$ MH⁺

60

Primjer 14: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-etil-propilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

5 Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamin (0,102g, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 85-100°C pod dušikom kroz 7 dana, drugi dio od 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (0,102g, 0,815mmol) je dodan nakon prvih 5 dana. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao bež krutinu (0,013g).
LC/MS SYSTEM A $R_t = 3,32$ mins, $m/z = 512$ MH⁺.

10 Primjer 15: (2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-fenetilamino-purin-9-il)-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol trifluoracetat

Međuprodukt 21 (0,210g, 0,44mmol) je otopljen u trifluoroctenoj kiselini i vodi 9:1, 2ml) i otopina je miješana na 20°C kroz 3 sata, i otapalo je uklonjeno u vakuumu. Purifikacija sa pripravljačem HPLC (10-90% acetonitril u vodi) daje nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao tamno žuto krutinu (0,088g).
Maseni spektar m/z 439 (MH⁺ za C₂₀H₂₃N₈O₄)
15 Analiza sastava: C, 46,70; H, 4,05; N, 19,51; C₂₀H₂₂N₈O₄.C₂HF₃O₂.0.5H₂O zahtjevi C, 46,54; H, 4,24; N,19,56

Primjer 16: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-cikloheksilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

20 Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i *trans*-1,4-diaminocikloheksan (0,093g, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80-90°C kroz 66 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM), drugi dio od *trans*-1,4-diaminocikloheksana (0,093g, 0,815mmol) je dodan nakon prvih 20 sati. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao smeđu krutinu (0,063g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,12$ mins, $m/z = 502$ MH⁺.

25 Primjer 17: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenil propanol (0,123g, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80-95°C kroz 5,5 dana u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao žutu krutinu (0,014g).
30 LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,80$ mins, $m/z = 539$ MH⁺.

Primjer 18: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

35 Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i 2-piperidinetilamin (0,116ml, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C kroz 40 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) drugi dio od 2-piperidinetilamina (0,058ml, 0,407mmol) je dodan nakon prvih 20 sati. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao smeđu krutinu (0,031g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,25$ mins, $m/z = 516$ MH⁺.

40 Primjer 19: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i 4-(2-aminoetil)morfolin (0,106ml, 0,807mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM), kroz 26 sati, drugi dio od 4-(2-aminoetil)morfolina (0,053ml, 0,403mmol) je dodan nakon prvih 6 sati. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao bež krutinu (0,049g).
45 LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,27$ mins, $m/z = 532$ MH⁺.

Primjer 20: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol format

5 Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i 2-piperidinetilamin (0,115ml, 0,807mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™), kroz 40 sati, drugi dio od 2-piperidinetilamina (0,057ml, 0,403mmol) je dodan nakon prvih 20 sati. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao smeđu gumu (0,035g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,33$ mins, $m/z = 530$ MH⁺.

10 Primjer 21: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol format

15 Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i 2-(2-aminoetil) piridin (0,096ml, 0,807mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™), kroz 46 sati, drugi dio od 2-(2-aminoetil) piridina (0,096ml, 0,807mmol) je dodan nakon prvih 20 sati. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao bež krutinu (0,035g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,38$ mins, $m/z = 524$ MH⁺.

Primjer 22: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-ciklopentilamino-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

20 Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i ciklopentilamina (0,08ml, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C kroz 20 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao bež krutinu (0,007g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,87$ mins, $m/z = 472$ MH⁺.

25 Primjer 23: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-ciklopentilamino-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

30 Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i ciklopentilamina (0,08ml, 0,807mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C kroz 20 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao kremastu krutinu (0,008g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 3,01$ mins, $m/z = 496$ MH⁺.

Primjer 24: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2S-hidroksi-ciklopent-(S)-ilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

35 Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i (R,R)-aminociklopentan-2-ol^{**} (0,082g, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80-95°C kroz 68 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao smeđu krutinu (0,005g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,57$ mins, $m/z = 489$ MH⁺.

^{**} L. E. Overman i S. Sugai, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4154

40 Primjer 25: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2S-hidroksi-ciklopent-(S)-ilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol format

45 Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i (R,R)-aminociklopentan-2-ol^{**} (0,082g, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80-95°C kroz 68 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao smeđu krutinu (0,005g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,68$ mins, $m/z = 503$ MH⁺.

^{**} L. E. Overman i S. Sugai, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4154

50 Primjer 26: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

55 Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i (3R)-(+)-3-aminopirolidin (0,070g, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C kroz 6 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao kremastu krutinu (0,041g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,24$ mins, $m/z = 474$ MH⁺.

Primjer 27: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol format

- 5 Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i (3R)-(+)-3-aminopirrolidin (0,070g, 0,807mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80°C kroz 6 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao kremastu krutinu (0,041g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,31$ mins, $m/z = 488$ MH⁺.

Primjer 28: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- 10 Međuprodukt 11 (0,069g, 0,163mmol) i L-2-amino-3-metilbutanol (0,084g, 0,815mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80-95°C kroz 5,5 dana u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao žutu gumu (0,030g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,59$ mins, $m/z = 491$ MH⁺.

Primjer 29: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-cikloheksilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- 15 Međuprodukt 9 (0,070g, 0,161mmol) i *trans*-1,4-diaminocikloheksan (0,092g, 0,807mmol) su otopljeni u DMSO (0,03ml) i grijani na 80-90°C kroz 66 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™), drugi dio od *trans*-1,4-diaminocikloheksana (0,092g, 0,807mmol) je dodan nakon prvih 20 sati. Proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao smeđu krutinu (0,082g).
20 LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,21$ mins, $m/z = 516$ MH⁺.

Primjer 30: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- 25 Međuprodukt 17 (0,048g), 2-(2-aminoetil)piridin (0,06ml) u DMSO (0,05ml) je grijano na 90°C kroz 20 sati u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™). 2-(2-aminoetil)piridin (0,05ml) je dodan i mješavina je grijana na 110°C kroz 16 sati. Purifikacijom na autoprep. HPLC i nakon toga smrznuto-sušen daje nazivni spoj kao tamno smeđu krutinu (0,0015g).
30 LC/MS SYSTEM B $R_t = 1,88$ mins, $m/z = 440$ MH⁺.

Primjer 31: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- Mješavina međuprodukta 4 (0,034g, 0,062mmol), 4-(2-aminoetil)morfolin (0,041ml, 0,31mmol) i DMSO (0,03ml), u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™) je grijana na 80°C kroz 28 sati. Purifikacijom na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao bijelu krutinu (0,015g).
35 LC/MS SYSTEM A $R_t = 3,67$ mins, $m/z = 642$ MH⁺.

Primjer 32: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- 40 Mješavina međuprodukta 4 (0,034g, 0,062mmol), 2-piperidinetilamina (0,044ml, 0,311mmol) i DMSO (0,03ml), u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™) je grijana na 80°C kroz 28 sati. Purifikacijom na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao bijelu krutinu (0,010g).
LC/MS SYSTEM A $R_t = 3,72$ mins, $m/z = 640$ MH⁺.

Primjer 33: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-propil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- 45 Mješavina međuprodukta 23 (0,075g, 0,135mmol), i 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etilamin (0,085g, 0,677mmol) u diizopropiletilaminu (0,04ml) i DMSO (0,04ml), u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™) je grijana na 85°C kroz 40 sati. Drugi dio od 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etilamina (0,085g, 0,677mmol) je dodan nakon prvih 20 sati. Purifikacijom na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao kremastu krutinu (0,037g).
50 LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,71$ mins, $m/z = 651$ MH⁺.

Primjer 34: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

- 55 Mješavina međuprodukta 25 (0,132g, 0,248mmol), i histamina (0,138g, 1,24mmol) u diizopropiletilaminu (0,04ml) i DMSO (0,04ml), u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™) je grijana na 85-90°C kroz 40 sati. Rezultantni sirovi proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog sušenja kao kremastu krutinu (0,032g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,59$ mins, $m/z = 609$ MH⁺.

Primjer 35: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Mješavina meduprodukta 27 (70mg, 0,15mmol), i 2-piperidinetilamina (0,117g, 0,83mmol) u diizopropiletilaminu (0,03ml) u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) je grijana uz miješanje na 90°C kroz 4 sata. Rezultantni sirovi proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog-sušenja kao smeđu krutinu (0,015g).
LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,32$ mins, $m/z = 542$ MH⁺.

Primjer 36: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 36 je pripravljen po analognoj metodi kao primjer 35 koristeći 4-(2-aminoetil)morfolin (0,108ml, 0,825mmol) na 90°C kroz 4 sata. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,009g)
LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,32$ mins, $m/z = 544$ MH⁺.

Primjer 37: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-(2-piridinil)-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 37 je pripravljen na analogni način kao primjer 35 koristeći 2-(2-aminoetil)piridin (0,104g, 0,825mmol) na 90°C kroz 4 sata. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,012g)
LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,18$ mins, $m/z = 535$ MH⁺.

Primjer 38: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 38 je pripravljen po analognoj metodi kao primjer 35 koristeći 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamin (0,14g, 0,825mmol; generiranog od odgovarajućeg bishidroklorida neutralizacijom sa slabim deficitom čvrstog natrijevog hidroksida u metanolu i evaporacijom sve isparive tvari pod mlazom dušika) na 90°C kroz 4 sata. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,015g)
LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,32$ mins, $m/z = 542$ MH⁺.

Primjer 39: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-pirolidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Mješavina meduprodukta 3 (70mg, 0,15mmol), i 1-(2-aminoetil)pirolidina (0,114g, 1mmol) u dimetilsulfoksidu (0,2ml) u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vialTM) je grijana uz miješanje na 90°C kroz 4 sata. Rezultantni sirovi proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog-sušenja kao smeđu krutinu (0,008g).
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,67$ mins, $m/z = 626$ MH⁺.

Primjer 40: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 40 je pripravljen na analogni način kao primjer 39 koristeći meduprodukt 37 (0,137g, 1mmol) na 90°C kroz 4 sata. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,003g)
LC/MS SYSTEM B $R_t = 2,74$ mins, $m/z = 649$ MH⁺.

Primjer 41: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(biciklo[2,2,1]hept-2-ilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-2-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 41 je pripravljen na analogni način kao primjer 39 koristeći (\pm)-ekso-2-aminonorboman (0,110g, 1mmol) na 90°C kroz 4 sata. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,008g)
LC/MS SYSTEM B $R_t = 3,77$ mins, $m/z = 623$ MH⁺.

Primjer 42: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-[3,4-dimetoksi-fenil]-etilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 42 je pripravljen na analogni način kao primjer 39 koristeći 2-(3,4-dimetoksifenil)-etilamin (0,181g, 1mmol) na 90°C kroz 4 sata. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,002g)
LC/MS SYSTEM B $R_t = 3,42$ mins, $m/z = 693$ MH⁺.

Primjer 43: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-hidroksi-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 43 je pripravljen na analogni način kao primjer 39 koristeći 2-hidroksi-etilamin (0,061g, 1mmol) na 90°C kroz 4 sata. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,013g)
LC/MS SYSTEM B $R_t = 3,02$ mins, $m/z = 573$ MH⁺.

Primjer 44: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4-fluoro-fenilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

Mješavina meduprodukta 3 (50mg, 0,09mmol), i 4-fluoranilina (0,11g, 1mmol) u DMSO (0,02ml) u zapečaćenoj bočici (npr. Reacti vial™) je grijana uz miješanje na 90°C kroz 20 sati i još grijana kroz slijedećih 20 sati na 110°C. Rezultantni sirovi proizvod je purificiran na autoprep. HPLC dajući nazivni spoj poslije smrznutog-sušenja kao smeđu krutinu (0,005g).

LC/MS SYSTEM C $R_t = 3,60$ min $m/z = 623$ MH⁺.

Primjer 45: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(1-bentil-pirolidin-3S-ilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 45 je pripremljen na analogni način kao primjer 35 koristeći 1-benzil-3S-amino-pirolidin (0,18g, 1mmol) na 90°C kroz 20 sati. Nazivni spoj je dobiven nakon smrznutog-sušenja kao smeđa krutina (0,003g)

LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,75$ min $m/z = 688$ MH⁺.

Primjer 46: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-fenetilamino-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol format

Meduproduct 34 (0,083mg, 0,15mmol) je otopljen u DCM/THF (9:1, 3ml) koristeći ultrazvuk. N,N-diizopropiletilamin (0,057ml, 3,32mmol) i trimetilacetil klorid (0,021ml, 0,16mmol) su dodani kod 0°C sa miješanjem pod dušikom. Reakciji je omogućeno da se zagrije na sobnu temperaturu kroz 2 sata, ponovo je ohlađena na 0°C i N-hidroksi-propionamidin (0,015g, 0,18mmol u 0,5ml tetrahidrofuranu) je dodan uz miješanje. Reakciji je omogućeno da se zagrije na sobnu temperaturu i miješa kroz 16 sati. Otapalo je evaporirano u vakuumu i reakcija mješavine je otopljena u toluenu (10ml). Reakcija je grijana do refluksa (120°C) kroz 8 sati. Proizvod je purificiran na Varian Mega Bond Elut patronama (5g Si, 20ml veličina) elutiran sa etilnim acetatom/metanolom (50:1-1:1) da daje sirovi proizvod kao žuto ulje (0,01g). Proizvod je otopljen u trifluorocenoj kiselini /vodi (4ml, 9:1) na 0°C sa miješanjem pod dušikom kroz 4 sata. Otapala su evaporirana u vakuumu, azeotropirana sa toluenom (2x 50ml) i purificirana koristeći autoprep. HPLC dajući nazivni spoj kao žutu gumu (0,004g)

LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,39$ min $m/z = 561$ MH⁺.

Primjer 47: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2-cikloheksiletilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 47 je pripremljen na analogni način kao primjer 46 koristeći meduproduct 35 (0,081g, 0,146mmol), trimetilacetil klorid (0,02ml, 0,16mmol), N,N-diizopropiletilamin (0,056ml, 0,32mmol) u DCM/THF (9:1,2ml) i N-hidroksi-propionamidin (0,014g, 0,175mmol). Za purifikaciju je korišten autoprep. HPLC dajući nazivni spoj kao smeđu gumu (0,003g)

LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,54$ min $m/z = 567$ MH⁺.

Primjer 48: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(3,3-dimetil-butilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 48 je pripremljen na analogni način kao primjer 46 koristeći meduproduct 36 (0,05g, 0,09mmol), trimetilacetil klorid (0,012ml, 0,1mmol), N,N-diizopropiletilamin (0,035ml, 0,2mmol) u DCM/THF (9:1,2ml) i N-hidroksi-propionamidin (0,0087g, 0,11mmol). Za purifikaciju je korišten autoprep. HPLC dajući nazivni spoj kao žutu gumu (0,002g)

LC/MS SYSTEM C $R_t = 2,42$ min $m/z = 541$ MH⁺.

Bioološki podaci

Spojivi u primjerima su testirani i dani u tablici (1) (agonistička aktivnost prema receptorskim pod-tipovima) i postignuti su slijedeći rezultati kako slijedi:

Primjer broj	A2a	A3	A1
1	1,19	>197	1306
2	0,64	>197	1823
3*	4,63	>304	6719
4	5,37	>383	>=3996
5	6,12	>309	1391,2
6*	41,35	>642	>4833
7*	11,02	>117	1013,4
8*	14,05	>215	>=3865
9*	0,81	>231	1692,4
9**	0,086	>287	3006

10*	7,66	>269	3449,6
11*	6,66	>266	145,5
12*	4,54	>302	1863,5
13	0,61	>289	>=4370
14	0,66	>239	>4587
15	2,29	>130	>5511
16*	11,87	>362	>6244
17*	3,97	>362	>6244
18*	8,16	>314	>6244
19*	34,52	>694	>5860
20*	17,08	>694	>=1853
21*	9,39	>303	>5090
22	22,25	>193	78,28
23	12,72	>163	17,02
24	18,13	>284	>5264
25	19,35	>163	515,35
26*	5,18	>284	>5264
27*	10,5	>284	263,14
28*	5,49	>284	>5263
29*	8,92	>117	989,5
30*	19,54	>215	1460,7
31	30,6	>262	6452
32	31,4	>258	7521
33*	8,35	>259	≥815,9
34*	8,31	231,1	3270,8
35	7,89	>194	912,1
36	20,13	>194	>9364
37	49,45	>87	>10402
38	2,02	>87	670,04
39	30,21	>130	4505,4
40	4,89	>130	>=3311,7
41	23,93	>130	2033,2
42	32,77	>130	>6064
43	6,85	>130	1367,6
44	94,39	>165	>6131
45	29,82	>165	>3738,84
46	0,90	>165	3560,13
47	6,93	>165	4993,28
48	4,40	>165	16,84

* Podaci minimalnih vrijednosti kada je pripravak pronađen, poslije testiranja, sadržeći jednu inaktivnu nečistoću

** Podaci na retestiranom purificiranom spoju

- 5 Vrijednosti dane u tabeli su EC₅₀ vrijednosti kao dio od NECA.

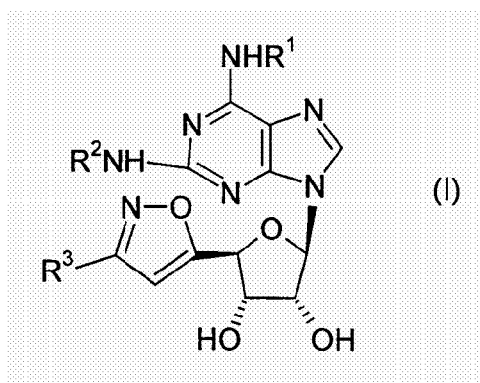
K R A T I C E

- TMS trimetilsilil
 10 TFA trifluor octena kiselina
 DMF N,N-dimetilformamid
 NECA N-etilkarboksamid adenozin
 DMAP 4-dimetilaminopiridin
 TEMPO 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloksi, slobodan radikal
 15 TMSOTf trimetilsililtrifluorometil sulfonat
 DBU 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-ene
 BSA bistrimetilsilil acetamid
 DCM diklorometan

DAST	dietilaminosulfur triflourid
Ph	fenil
CDI	karbonildiimidazol
EEDQ	2-etoksi-1-etoksikarbonil-1,2 dihidrokinon
5 NSAID	ne-steroidni antiinflamatorni lijek
THF	tetrahidrofuran
Me	metil
Et	etil
10 DMSO	dimetilsulfoksid

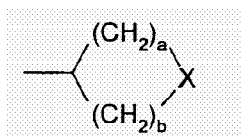
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I):



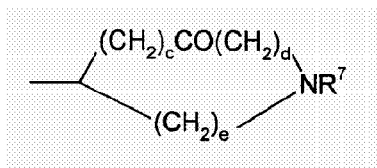
naznačen time, da R¹ i R² nezavisno predstavljaju skupinu selektiranu od:

- (i) C₃₋₈ cikloalkil-;
- (ii) vodik
- (iii) aril₂CHCH₂-;
- 20 (iv) C₃₋₈cikloalkilC₁₋₆ alkil-;
- (v) C₁₋₈ alkil-;
- (vi) arilC₁₋₆ alkil-;
- (vii) R⁴R⁵ N-C₁₋₆alkil-;
- (viii) C₁₋₆ alkil-CH(CH₂OH)-;
- 25 (ix) arilC₁₋₅ alkil-CH(CH₂OH)-;
- (x) arilC₁₋₅alkil-C(CH₂OH)₂-;
- (xi) C₃₋₈cikloalkil nezavisno zamijenjen sa jednim ili više (npr. 1,2 ili 3) – (CH₂)_pR⁶ skupinom;
- (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆ alkil-;
- (xiii) kao formule skupine (niže)



ili kao grupa u kojoj je jedan metilen ugljikov atom susjedni do X, ili oba ako takvi postoje, su supstituirani sa metilom;

- (xiv) –C₁₋₆alkil-OH;
- (xv) –C₁₋₈haloalkil;
- 35 (xvi) kao formula skupine (niže)



- (xvii) aril; i
- (xviii) –(CH₂)SO₂NH_g(C₁₋₄alkil-) ili –(CH₂)SO₂NH_g(arilC_{1,4}alkil-)₂-g;

R³ predstavlja metil, etil, -CH=CH₂, n-propil, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, izopropenil, ciklopropil, ciklopropenil, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)_qhalogen, -(CH₂)_hY(CH₂)_hH, -COO(CH₂)_hH, -con(CH₂)_hH, -CO(CH₂)_oH, ili -C((CH₂)_uH)=NO(CH₂)_vH;

5 Y predstavlja O, S, ili N(CH₂)_jH;

a i b se nezavisno predstavljaju kao cijeli broj od 0 do 4 dajući da je a + b u opsegu 3 do 5;

c, d i e se nezavisno predstavljaju kao cijeli broj od 0 do 3 dajući da je c + d + e je u opsegu 2 do 3;

f predstavlja 2 ili 3 i g predstavlja cijeli broj od 0 do 2,

10 p predstavlja 0 ili 1;

q predstavlja 1 ili 2;

h predstavlja 1 ili 2 i predstavlja cijeli broj 0 do 1; kao što h+i je u opsegu 1 do 2;

j predstavlja cijeli broj od 0 do 1 kao što h + i + j je u opsegu od 1 do 2;

l predstavlja 1 ili 2;

15 m i n nezavisno predstavljaju jedan cijeli broj od 0 do 2 kao što k + m + n je u opsegu od 0 do 2;

o predstavlja jedan cijeli broj od 0 do 2;

u i v nezavisno predstavljaju 0 ili 1 kao što k + u + v je u opsegu od 0 do 1;

20 R⁴ i R⁵ nezavisno predstavljaju vodik, C₁₋₆alkil, aril, arilC₁₋₆alkil- ili NR⁴R⁵ zajedno mogu predstavljati piridinil, pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil, N-C₁₋₆alkilpiperazinil;

R⁶ predstavlja -OH, NH₂, -NHCOCH₃ ili halogen;

R⁷ predstavlja vodik, -C₁₋₆alkil, -C₁₋₆alkilaril ili -COC₁₋₆alkil;

25

X predstavlja NR⁷, O, S, SO, ili SO₂;

i soli i njihova otapala.

2. Spoj formule (I) u skladu sa patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da R³ predstavlja metil, etil ili n-propil, ciklopropil ili -CH₂OH.

30 3. Spoj formule (I) u skladu sa patentnim zahtjevom 1 ili zahtjevom 2, **naznačen time**, da R³ predstavlja metil, etil ili n-propil.

4. Spoj formule (I) u skladu sa patentnim zahtjevom 2, **naznačen time**, da R³ predstavlja etil.

5. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 4, **naznačen time**, da R¹ i R² zajedno ne predstavljaju vodik.

35 6. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 5, **naznačen time**, da R¹ predstavlja C₁₋₈alkil, C₃₋₈cikloalkilC₁₋₆alkil-, arilC₁₋₆alkil- ili vodik.

7. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 5, **naznačen time**, da R¹ predstavlja aril₂CHCH₂-.

40 8. Spoj formule (I) u skladu sa patentnim zahtjevom 6, **naznačen time**, da R¹ predstavlja -CH(CH₂CH₃)₂, feniletal, cikloheksiletal, -(CH₂)₂C(CH₃)₃ ili vodik.

9. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 5, **naznačen time**, da R¹ predstavlja Ph₂CHCH₂-, -CH(CH₂CH₃)₂, vodik ili feniletal-.

10. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 7, **naznačen time**, da R⁷ predstavlja Ph₂CHCH₂-.

45 11. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 10, **naznačen time**, da R² predstavlja -CH(CH₂OH)C₁₋₃alkil, 4-aminocikloheksil, pirolidinil ili arilCH₂CH₂-.

12. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 10, **naznačen time**, da R² predstavlja pirolidin-3-il N-supstituiran sa C₁₋₆alkilom ili benzilom, R⁴R⁵NC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil-OH, aril, arilC₁₋₃alkil -CH(CH₂OH)-, C₃₋₈cikloalkil, aril(CH₂)₂- ili C₃₋₈cikloalkil nezavisno supstituiran sa jednom ili više -(CH₂)_pR⁶ skupinom.

50 13. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time**, da R² predstavlja 2-(1H-imidazol-4-il) etil, morfolin-1-iletal, pirolidin-1-iletal, piridin-2-ilaminoetil, (±)-eksonorborn-2-il, 3,4-dimetoksi feniletal, 2-hidroksietal, 4-fluorofenil, N-benzil-pirolidin-3-il, piridin-2iletal, 1S-hidroksimetil-2-feniletal, cilopental, feniletal, piperidin-1-iletal ili 2-hidroksipental.

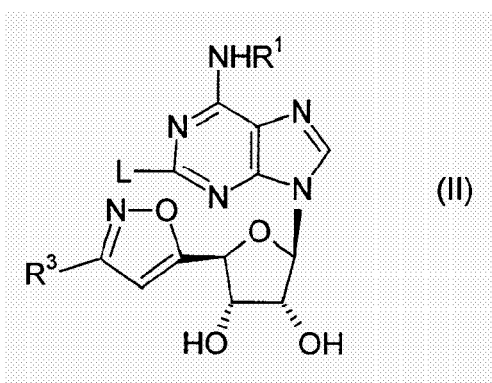
55 14. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 11, **naznačen time**, da R² predstavlja -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂, trans-4-amino-cikloheksil, 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)CH₂CH₂- ili pirolidin-3-il.

15. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 10, **naznačen time**, da R² predstavlja 2-(1H-imidazol-4-il)CH₂CH₂-, 1S-hidroksimetil-2-feniletal, feniletal ili 1S-hidroksimetil-2-metil-propil.

60 16. Spoj formule (I) u skladu sa bilo kojim patentnim zahtjevom od 1 do 15, **naznačen time**, da R⁴ i R⁵ nezavisno predstavljaju hidrogen, C₁₋₆alkil, aril, arilC₁₋₆alkil ili NR⁴R⁵ zajedno predstavljaju pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil ili N-C₁₋₆alkilpiperazinil.

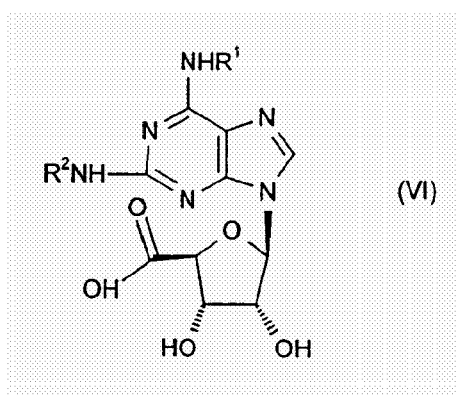
17. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 16, **naznačen time**, da R^4 i R^5 nezavisno predstavljaju vodik, aril ili NR^4R^5 zajedno predstavljaju piroolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidiniil, azepinil, piperazinil ili N-metilpiperazinil.
18. Spoj formule (I) u skladu sa patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da je:
 5 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4] oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol
 ili njihova sol ili otopina iste.
19. Spoj formule (I) u skladu sa patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da je:
 10 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol
 ili njihova sol ili otopina iste.
20. Spoj formule (I) u skladu sa patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da je
 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-metil
 -[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
 15 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]
 oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]
 20 oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-amino-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5
 -il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
 25 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro
 -furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-amino-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)
 -tetrahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-ciklopentilamino-purin-9-il)-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4
 30 -diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)
 -tetrahidro-furan-3,4-diol;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-{6-(1-etil-propilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)
 -etilamino]-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;
 35 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-etil-propilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]
 oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-fenilamino-purin-9-il)-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]
 oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 40 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]
 oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5
 -il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]
 45 -tetrahidro-furan-3,4-diol;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]
 -tetrahidro-furan-3,4-diol;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]
 -tetrahidro-furan-3,4-diol;
 50 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-ciklopentilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)
 -terahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-ciklopentilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro
 -furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2S-hidroksi-ciklopent-(S)-ilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]
 55 oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2S-hidroksi-ciklopent-(S)-ilamino)
 -purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)
 -terahidro-furan-3,4-diol;

- (2S,3S,4R,5R)-2-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- 5 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-amino-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- 10 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-propil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- 15 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol;
- 20 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-(2-piridinil)-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ciklopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino)-purin-9-il]-terahidro-furan-3,4-diol;
- 25 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-pirolidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-{2-(biciklo[2.2.1]hept-2-ilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- 30 (2R,3R,4S,5S)-2-{2-(2-[3,4-dimetoksi-fenil]-etilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-hidroksi-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- 35 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(4-fluoro-fenilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(1-benzil-pirolidin-3S-ilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-{6-fenetilamino-2-[2-(1-metil-1-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- 40 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2-cikloheksiletilamino)-2-[2-(1-metil-1-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(3,3-dimetil-butilamino)-2-[2-(1-metil-1-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(3-etil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-terahidro-furan-3,4-diol;
- 45 ili soli ili bilo koje njihovo otopina.
21. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da obuhvaća spoj formule (I) kako je definirano u bilo kojem patentnom zahtjevu od 1 do 20 ili farmakološki prihvatljive soli ili njihovu otopinu u mješavini sa jednim ili više fiziološki prihvatljivih diluenata ili nosača.
22. Spoj formule (I) definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 20 ili farmaceutski prihvatljive soli ili njihove otopine, **naznačene time**, da se koriste u farmaceutici.
- 50 23. Upotreba spoja formule (I) definirane u bilo kojem od patentnih zahtjeva od do 20 ili farmakološki prihvatljive soli ili njihove otopine, **naznačena time**, da se koristi u izradi medikamenata za liječenje upalnih bolesti kao npr. astma ili kronična obstruktivna plućna bolest (COPD).
24. Postupak liječenja i profilakse inflamatornih bolesti kao npr. astme ili COPD, **naznačen time**, da obuhvaćaju davanje pacijentima jednog efektivnog iznosa spoja formule (I) kako je definirano kao u bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 20 ili farmakološki prihvatljivih soli ili njihovih otopina.
- 55 25. Postupak dobivanja spoja formule (I) definiranog bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 20, **naznačen time**, da obuhvaća:
- (i) reagiranje spoja formule (II)



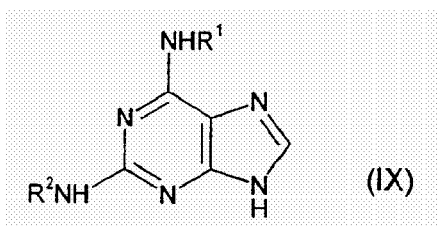
gdje R^1 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5 do 10 i 18 do 20 i R^3 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20 i L predstavlja odlazeću skupinu npr. halogen, osobito klor, ili njegov zaštićeni derivat sa spojem formule R^2NH_2 ili njegov zaštićeni derivat, gdje R^2 je definiran u bilo kojem patentnom zahtjevu 1, 5, 11 do 15 i 18 do 20;

(ii) reagiranje spoja formule (VI)

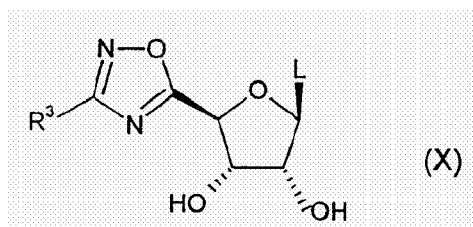


gdje R^1 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5 do 10 i 18 do 20 i R^2 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5, 11 do 15 i 18 do 20 ili njegovi zaštićeni derivati sa karboksilnim aktivirajućim agentom, i sa amidoksimskim spojem formule $OH-N=C(R^3)NH_2$, gdje R^3 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20;

(iii) reagiranje spoja formule (IX)



gdje R^1 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5 do 10 i 18 do 20 i R^2 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5, 11 do 15 i 18 do 20 sa spojem formule (X)



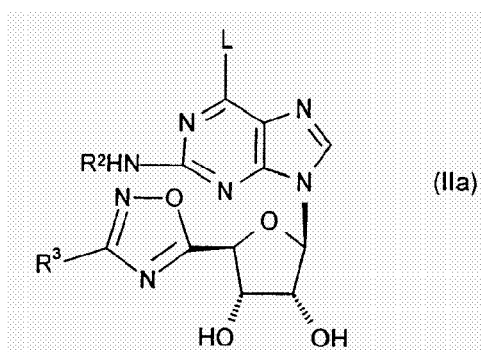
gdje R^3 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20 i L je odlazeća skupina ili njezin zaštićeni derivat; ili

(iv) skidanje zaštite sa zaštićenog spoja formule (I)

i gdje je poželjno ili neophodno promjeniti spoj formule (I) ili njezine soli u druge njezine soli.

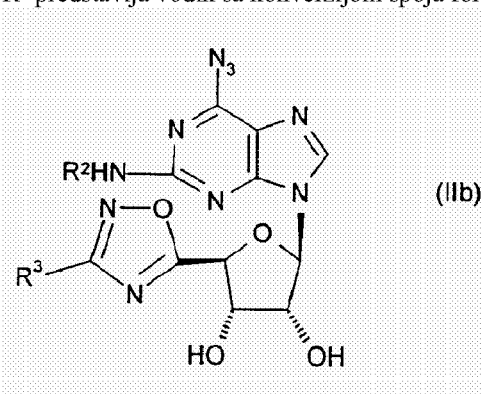
26. Postupak dobivanja spoja formule (I) definiranog bilo kojim od patentnih zahtjeva od 1 do 20, **naznačen time**, da obuhvaća:

(i) reagiranje spoja formule (IIa):



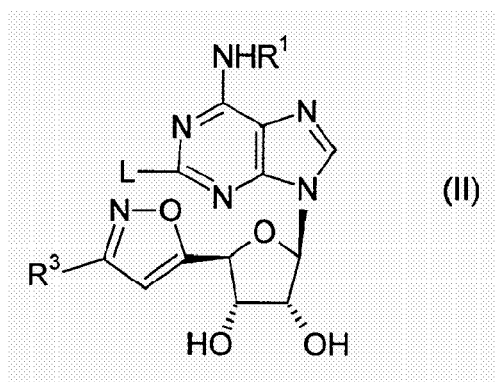
gdje R^2 je definiran kao u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5, 11 do 15 i 18 do 20 i R^3 je definiran kao u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20 i L predstavlja odlazeću skupinu kao npr. klor ili njegov zaštićeni derivat, sa spojem formule R^1NH_2 gdje je R^1 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5 do 10 i 18 do 20; ili

(ii) pripremu spoja formule (I) gdje R^1 predstavlja vodik sa konverzijom spoja formule (IIb)



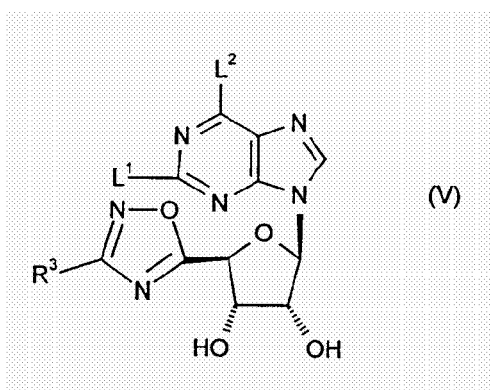
gdje R^2 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5, 11 do 15 i 18 do 20 i R^3 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20.

27. Spoj formule (II)



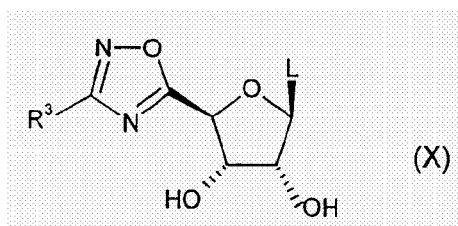
naznačen time, da je R^1 definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 5 do 10 i 18 do 20 i gdje R^3 je definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20 i L predstavlja odlazeću skupinu ili njezin zaštićeni derivat.

28. Spoj formule (V)



naznačen time, da je R^3 definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20 i L^1 i L^2 nezavisno predstavljaju odlazeću skupinu ili njezin zaštićeni derivat.

29 Spoj formule (X)

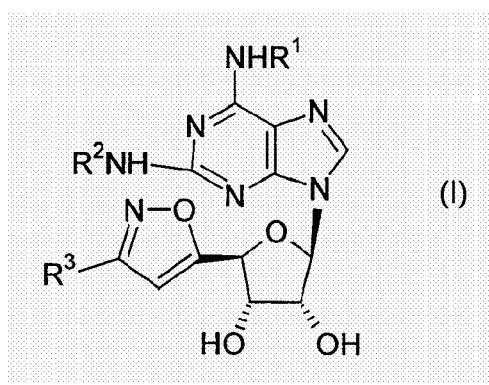


5

naznačen time, da je R^3 definiran u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4 i 18 do 20 i L predstavlja odlazeću skupinu ili njezin zaštićeni derivat.

10

SAŽETAK



Kako je dano u skladu s izumom, novi spoj formule (I) gdje su R^1 , R^2 i R^3 opisani u specifikaciji, postupak za njegovo pripravljanje, formuli njihovog sadržaja i njihova uporaba u terapiji za liječenje upalnih procesa.